

Aus der Hephata-Klinik für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie in
Treysa
Leitender Arzt: Prof. Dr. G. Mayer

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg
GmbH,
Standort Marburg

Charakterisierung von Früh- und Spätmanifestationen bei Narkolepsie

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin**

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Hannelore Neumann
aus Rostock

Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Phillips-Universität Marburg am:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. G. Mayer

1.Korreferent: Prof. Dr. H. Becker

Inhaltsverzeichnis

1	NARKOLEPSIE – THEORETISCHE GRUNDLAGEN	1
1.1	Definition	1
1.2	Geschichte	2
1.3	Epidemiologie	4
1.4	Ätiologie	4
1.5	Pathophysiologie	6
1.6	Klinik	12
1.6.1	Allgemein	12
1.6.2	Tagesschläfrigkeit / Imperative Einschlafattacken	12
1.6.3	Kataplexien	12
1.6.4	Hypnagoge/hypnopompe Halluzinationen und Schlaf lähmungen	13
1.6.5	Gestörter Nachtschlaf	13
1.6.6	Automatisches Verhalten	14
1.6.7	Häufige Begleiterkrankungen bzw. -erscheinungen	14
1.6.8	Verlaufsform und Prognose	14
1.7	Diagnostik	15
1.7.1	Anamnese	15
1.7.2	Schlaf fragebogen und Schlaftagebücher	15
1.7.3	Polysomnographie, Multipler Schlaf-Latenz-Test, Maintenance of Wakefulness Test	16
1.7.4	Vigilanztestung	19
1.7.5	Bildgebung des ZNS	20
1.7.6	Laboruntersuchung	20
1.8	Therapie	20
1.8.1	Nichtmedikamentöse Therapie	21
1.8.2	Medikamentöse Therapie	22
2	FRAGESTELLUNG	25
3	MATERIAL UND METHODEN	26
3.1	Erfassung narkolepsiespezifischer Daten	26

3.2	Beschreibung der für die Studie relevanten Daten	27
3.3	Statistik	28
4	ERGEBNISSE	29
4.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	29
4.2	Klinische Symptome	33
4.3	Ergebnisse schlafmedizinischer Untersuchungen	37
4.3.1	MSLT-Daten	37
4.3.2	PSG-Daten	38
4.4	Komorbiditäten	41
4.4.1	Parasomnien	43
4.4.2	Schlafbezogene Atmungsstörungen	43
4.4.3	Schlafbezogene Bewegungsstörungen	43
4.4.4	Internistische Erkrankungen	43
4.4.5	Neurologische Erkrankungen	44
4.4.6	Psychiatrische Erkrankungen	44
5	DISKUSSION	45
5.1	Kollektivgröße und -struktur	45
5.2	Klinische Symptome	47
5.3	Schlafmedizinische Daten	50
5.3.1	MSLT-Daten	50
5.3.2	PSG-Daten	51
5.4	Komorbidität	53
5.4.1	Parasomnien	53
5.4.2	Schlafbezogene Atmungsstörungen	55
5.4.3	Schlafbezogene Bewegungsstörungen	56
5.4.4	Internistische Erkrankungen	56
5.4.5	Neurologische Erkrankungen	58
5.4.6	Psychiatrische Erkrankungen	58
5.5	Schlussfolgerung	59
6	ZUSAMMENFASSUNG	62

7	LITERATURVERZEICHNIS	64
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	71
9	ANHANG	72

1 Narkolepsie – theoretische Grundlagen

Narkolepsie ist eine komplexe Erkrankung, die sämtliche Elemente der Schlaf-Wachstörungen und fließende Übergänge zwischen den sonst strikt getrennten Schlaf- und Wachphasen aufweist. Etwa ein Jahrhundert nach ihrer ersten Beschreibung (114) gehört die Narkolepsie, deren Prävalenz auf nur etwa 0.02% weltweit geschätzt wird, zu einer der auf empirischer und molekularer Ebene am intensivsten untersuchten Schlaf-Wachkrankheiten. Ihre Erforschung ist an sich von Interesse, da Narkolepsie eine der Schlaf-Wachkrankheiten des Menschen ist, die ihn psychosozial am schwersten einschränkt. Sie wurde aber vor allem deshalb zur Modellkrankheit, da sie die detaillierte Untersuchung der Regulation der Schlaf- und Wachphasenabfolge erlaubt. Die Narkolepsieforschung hat zu einem tieferen Verständnis der physiologischen Regulation der Schlaf- und Wachphasen sowie deren Koordination mit Emotionen, Energiehaushalt, reward- und Stressreaktionen beigetragen. Trotz ihrer Bedeutung in der Schlafmedizin ist erstaunlich wenig über die Variabilität der Narkolepsie (wie beispielsweise verschiedene Krankheitstypen) bekannt, was auf die geringe Prävalenz zurückzuführen ist.

1.1 Definition

Nach der ICSD-2 (3) wird die Narkolepsie als eine Hypersomnie zentralen Ursprungs beziehungsweise als chronische Schlaf-Wach-Störung definiert.

Erstes Hauptsymptom ist eine exzessive Tagesschläfrigkeit. Kataplexien sind das zweite Hauptsymptom und sind gleichzeitig auch krankheitsspezifisch. Dabei handelt es sich um einen plötzlichen Tonusverlust der Haltemuskulatur infolge starker, meist positiver Gefühlsregungen.

Fakultativ können folgende Symptome hinzukommen: ein gestörter, d.h. fragmentierter Nachtschlaf, Schlafähmungen, hypnagoge und hypnopompe Halluzinationen und automatisches Verhalten im Zustand der Schläfrigkeit.

Sowohl in der PSG als auch im MSLT zeigen sich verkürzte Einschlafzeiten. Im MSLT sind außerdem SOREMP zu beobachten.

Weiterhin lassen sich bei der Mehrzahl der Patienten bestimmte HLA-Antigene (DRB1*1501 und DQB1*0602) und ein stark verminderter Orexin A Spiegel im Liquor nachweisen.

1.2 Geschichte

Die erste überlieferte Fallbeschreibung stammt von Caffé aus dem Jahr 1862 (20). 1880 berichtet Gélinau über einen Patienten mit willentlich nicht kontrollierbaren (imperativen) Einschlafattacken (37). Er nannte dieses Syndrom Narkolepsie (gr. *narkosis* = Schlaf und gr. *lambanein* = ergreifen). Außerdem grenzte er diesen Zustand von Epilepsie, Synkopen, Hysterie und anderen Schlafkrankheiten ab. 1902 wurde der Ausdruck Kataplexie durch Löwenfeld etabliert (59). Bis in die 1920er Jahre hinein betrachtete man die Narkolepsie als sekundäres Syndrom. So z.B. als Folge einer Mittelhirnstörung (83) oder der Encephalitis epidemica (94). 1931 postulierten Hoff und Stengel eine familiäre Form der Narkolepsie (45). Eine erste Klassifizierung in eine idiopathische/genuine und eine symptomatische Form nahmen 1926 Adie (4) sowie 1933 Thiele und Bernhardt (110) vor. Während der 1930er Jahre behandelte man die Narkolepsie erstmals erfolgreich mit Ephedrin und Amphetamin (64). Yoss und Daly fanden 1957 im EEG von Narkolepsiepatienten einen ständigen Wechsel zwischen Wach- und Schlafphasen (117). Anhand der klinischen Symptome von 241 Patienten etablierten sie den Begriff der narkoleptischen Tetrade, einer Kombination der Symptome exzessive Tagesschläfrigkeit, Kataplexien, Schlafstörungen und hypnagoge Halluzinationen (116).

Nach der Entdeckung des REM-Schlafs fiel Vogel 1960 bei Narkolepsiepatienten verfrühter REM-Schlaf auf (sogenannte Sleep onset REM periods: SOREMP mit Auftreten von REM-Schlaf innerhalb der ersten 10-20 Minuten nach dem Einschlafen) (113). Die SOREMP führten zu der Annahme, es könne sich bei der Narkolepsie um eine Unausgewogenheit des REM-Schlafs handeln. Dies führte zum Einsatz von Antidepressiva in der Therapie, da Antidepressiva REM-Schlaf verhindern (5, 43). Seit 1973 wird die Narkolepsie am Hundemodell erforscht (54). 1984 beschrieben Juji et al., dass bei japanischen Narkolepsiepatienten eine extrem hohe Assoziation mit HLA-DR2 besteht (50). Spätere Untersuchungen zeigten für HLA-DQB1*0602 die höchste Assoziation unter allen ethnischen Gruppen (62, 74). Baker et al. entdeckten 1985, dass es bei der Erkrankung zu einem monoaminergen und cholinergen Ungleichgewicht kommt (10). Carskadon et al. entwickelten 1986 den MSLT (Multipler Schlaf-Latenz-Test) (21). Dadurch wurde eine standardisierte Erfassung von verkürzten Einschlafzeiten und von SOREMP möglich. Die Identifizierung der Neuropeptide Orexin A und B, auch Hypokretin 1 und 2 genannt, und ihrer Rezeptoren 1998 (31, 99) und die darauf folgende Beobachtung, dass Mutationen des Orexinpeptids bei Mäusen und Hunden narkolepsieähnliche Symptome verursachen

(22, 56), sowie die Tatsache, dass Narkolepsie beim Menschen mit einem Orexinmangel im Liquor (meist unter 100 pg/l) einhergeht (78), waren weitere Durchbrüche in der Narkolepsieforschung. Lodi et al. fanden heraus, dass Orexin A und B Teil eines ganzen Orexinsystems sind und dass Narkolepsie durch einen Orexinneuronenuntergang noch unbekannter, vermutlich aber autoimmuner Ursache zustande kommt (57). Daraus lässt sich schließen, dass eine Replacementtherapie mit Orexinagonisten und –antagonisten sinnvoll ist. Anfang 2007 berichteten Brisbare-Roch et al. über den erfolgreichen Einsatz eines Orexinrezeptorantagonisten ACT-078573 bei Ratten, Hunden und Menschen (17).

Zwei Zeitpunkte der Erstmanifestation

Auf ein interessantes Detail in den Krankheitsgeschichten von Narkolepsiepatienten machten Dauvilliers et al. 2001 (28) und kurze Zeit später Mayer et al. (66) aufmerksam. Sie berichteten unabhängig voneinander, dass sich bei Untersuchungen unterschiedlicher Patientenkollektive jeweils zwei Zeitpunkte der Erstmanifestation von Narkolepsie beobachten ließen. Da die vorliegende Arbeit sich mit dieser Beobachtung beschäftigt, wird von den zwei erwähnten Veröffentlichungen genauer berichtet.

Dauvilliers et al. (28) untersuchten prospektiv das Erstmanifestationsalter und die Schwere der narkoleptischen Symptome in zwei großen Kollektiven mit ähnlichem genetischen Hintergrund. Das eine Kollektiv von 317 Narkolepsie-Kataplexiepatienten stammte aus Montpellier (Frankreich), das andere mit 202 Patienten aus Montreal (Kanada). In beiden Gruppen wies das Erstmanifestationsalter unabhängig voneinander eine bimodale Verteilung mit einem ersten Peak bei 14,4 Lebensjahren und einem zweiten Peak bei 35 Lebensjahren auf. Patienten mit einer positiven Familiengeschichte konnten durch das Erstmanifestationsalter klar von Patienten ohne positive Familiengeschichte unterschieden werden. Bei Patienten mit positiver Familiengeschichte handelte es sich ganz überwiegend um Frühmanifestanten (FM). Die klinischen und polysomnographischen Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass ein frühes Erstmanifestationsalter zum einen mit einem höheren Schweregrad der Symptome, wie etwa einer erhöhten Kataplexiefrequenz, und zum anderen mit einer kürzeren Einschlaf latenz im MSLT einhergeht. Dauvilliers et al. zogen aus diesen Ergebnissen den Schluss, dass eine bimodale Verteilung der Erstmanifestation in beiden, voneinander unabhängigen Kollektiven vorliegt und diese genetischen Ursprungs ist.

Mayer et al. (66) führten eine retrospektive Untersuchung in Treysa (Deutschland) an 106 Narkolepsiepatienten durch, deren Krankenakten zufällig ausgewählt wurden. Alle Patienten litten an Tagesschläfrigkeit sowie Kataplexien und waren HLA-DR-2 positiv. Die ersten Narkolepsiesymptome manifestierten sich bei diesem Patientenkollektiv zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr bzw. zwischen dem 30. und 45. Lebensjahr. Es zeigte sich, dass bei Patienten mit früher Symptommanifestierung die Latenz zwischen dem Auftreten des Symptoms Tagesschläfrigkeit und des Symptoms Kataplexien länger war als bei Patienten mit Spätmanifestation (SM) (19,4 versus 7,9 Jahren, $p < 0,001$). Mayer et al. schlussfolgerten daraus, dass diese Befunde die Existenz zweier unterschiedlicher Formen der Narkolepsie nahe legen, die altersabhängig sind.

1.3 Epidemiologie

Die Prävalenz der Narkolepsie wird nach den vorliegenden Untersuchungen auf 25 – 60 Fälle pro 100.000 Einwohner geschätzt. Daraus folgt, dass es in Deutschland etwa 35.000 Narkolepsiepatienten geben müsste. Die Prävalenzenwerte fallen in Abhängigkeit von Ethnizität und Qualität der Erhebungsmethode sehr unterschiedlich aus. Mit 0,16% – 0,59% der Bevölkerung findet man in Japan die höchste Prävalenz, (46, 107) während in Westeuropa und Nordamerika eine Prävalenz von 0,026% – 0,035% der Bevölkerung vorliegt (80, 102). Israel hat mit 0,002% der Bevölkerung die niedrigste bekannte Prävalenz (84).

Narkolepsie kann in jedem Lebensalter erstmals auftreten. Es gibt jedoch zwei Häufigkeitsgipfel. Diese liegen zwischen dem zehnten und zwanzigsten Lebensjahr sowie zwischen dem dreißigsten und fünfundvierzigsten Lebensjahr (28, 66). Häufigstes Initialsymptom ist die Tagesschläfrigkeit. Diese ist jedoch ein recht unspezifisches Symptom und tritt bei vielen Erkrankungen auf, so dass die Diagnose meist erst nach Manifestation der krankheitsspezifischen Kataplexien gestellt wird (65).

Das Erkrankungsrisiko von Angehörigen ersten Grades von Narkolepsiepatienten mit Kataplexien ist auf 1 – 4% erhöht (65). 10 – 20% der Angehörigen zweiten Grades haben einen attenuierten Phänotyp (64).

1.4 Ätiologie

Obwohl die ersten Fallbeschreibungen zur Narkolepsie schon aus dem 19. Jahrhundert stammen, blieben ihre Ätiologie und Pathophysiologie lange unklar. Während die Entdeckung der Neuropeptide Orexin A und B und die intensive Beforschung

des Orexinsystems wesentlich dazu beigetragen haben, einen Mangel an Orexin A und B bzw. den Untergang der orexinproduzierenden Neurone als pathophysiologische Grundlage der Narkolepsie zu begreifen, bleibt ihre Ätiologie letztlich unbekannt.

Auf Grund der starken HLA-Assoziation der Erkrankung – die relevanten Allele HLADRB1*1501 und HLADQB1*0602 befinden sich auf Chromosom Nr. 6 – nimmt man eine selektive immunvermittelte Degeneration von Orexinneuronen an (98). Allerdings konnten bis jetzt keine Antikörper nachgewiesen werden.

Außerdem nimmt man einen genetischen Hintergrund an, da das Erkrankungsrisiko von Verwandten 1. Grades eines Narkolepsiepatienten um das 10 – 40-fache erhöht ist (64),(12). Trotz dieser klaren Hinweise auf eine genetische Ursache ließen sich weder ein Vererbungsmodus noch eine Mutation (bis auf einen Fall (85)) finden. Bei Zwillingspaaren mit nur einem betroffenen Zwilling wurde beobachtet, dass nur in 25-35% der Fälle der andere Zwilling ebenfalls erkrankte (64). Auf Grund dieser Beobachtungen nahm man an, dass für Narkolepsie Resistenz- bzw. Suszeptibilitätsgene existieren müssten. Tatsächlich identifizierten Kawashima et al. auf dem Chromosom 21q sowohl ein Suszeptibilitätsgen, vermutlich zwischen den Markern D12S267 und ABCG1 befindlich, als auch ein Resistenzgen, welches an der Stelle 21q22.3 lokalisiert ist und narcolepsy candidate region 1 (NLC1-A) genannt wird (51). Kürzlich gelang es Hallmeyer et al. eine enge Assoziation zwischen Narkolepsie und Polymorphismen des T-Zell Rezeptor alpha Locus nachzuweisen (39). Diese Entdeckung stützt die These der selektiven, immunvermittelten Degeneration von Orexinneuronen. Es wird angenommen, dass es durch die Interaktion von DQB1*0602 HLA-Antigenen und einem spezifischen alpha T-Zell Rezeptor zu Reaktionen im Immunsystem kommt, die letztlich in einer Zerstörung der orexinproduzierenden Zellen resultieren.

Diese unterschiedlichen Erkenntnisse führen zu der Annahme einer multifaktoriellen Entstehung, die weiterhin noch durch Umweltfaktoren beeinflusst wird. Folgende Hypothese bzw. folgendes Modell wird von Longstreth (58) zur Ätiologie von Narkolepsie vorgeschlagen: Bei genetisch vorbelasteten Individuen, namentlich HLA-DQB1*0602 positiven Individuen, wird durch das selektive und irreversible Einwirken eines Umweltfaktors das Neurotransmittersystem, welches unter anderem an der Regulation des REM-Schlafes beteiligt ist, durch die Zerstörung der orexinproduzierenden Zellen im Hypothalamus geschädigt. Longstreth geht davon aus, dass das System entweder zum Zeitpunkt der Exposition oder einem späteren Zeitpunkt,

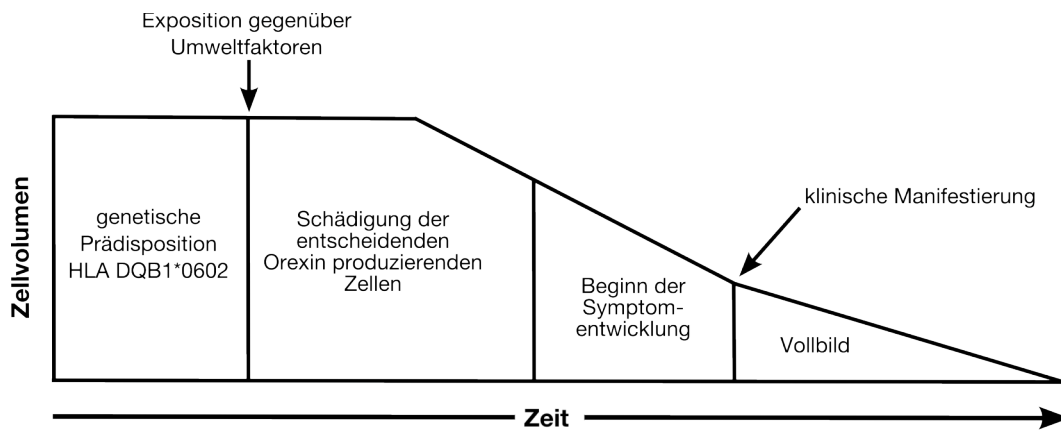


Abbildung 1-1: Ätiologisches Erklärungsmodell zur Narkolepsie nach (58).

vermutlich nach einem Ereignis durch das die betroffene Person medizinisch auffällig wird, sowie deren Symptome der Narkolepsie zugeordnet werden, funktionsunfähig wird. Einen Krankheitsbeginn in der Spätadoleszenz vorausgesetzt, nimmt Longstreth weiterhin an, dass die für die meisten Fälle verantwortliche Exposition während oder vor der Spätadoleszenz stattfinden muss. Die geringe Konkordanz bei Zwillingen macht für Longstreth eine Exposition vor der Geburt, also in utero, unwahrscheinlich (siehe Abbildung 1-1).(58)

1.5 Pathophysiologie

Wie im vorangegangenen Abschnitt festgestellt wurde, entsteht Narkolepsie durch eine Störung im Orexinsystem. Daher stellen sich die Fragen: Was ist das Orexinsystem? In welchem Verhältnis steht es zur Narkolepsie? Die sich anschließende Beschreibung des Aufbaus und der Funktion des Orexinsystems sowie seine Beteiligung an der Pathogenese der Narkolepsie folgen den Ausführungen von Sakurai.(98)

Einleitend kann festgestellt werden, dass Schlaf- und Wachphasen so reguliert sind, dass sie zu angemessenen Zeiten auftreten, die auf die inneren Bedürfnisse und äußeren Erfordernisse abgestimmt sind. Vigilanz ist eine Voraussetzung für lebenswichtige Fähigkeiten wie „Gefahren vermeiden“ und „Essen finden,“ die durch Emotionen, Belohnungen (reward) und das Energiegleichgewicht gesteuert werden. Grundlage der Vigilanz wiederum ist es wach zu sein. Aufgabe des Orexinsystems ist es Schlaf- und Wachphasen durch Interaktion mit Systemen zu regulieren, die ihrerseits Emotionen, Belohnungen und das Energiegleichgewicht steuern.

Die Neuropeptide Orexin A und Orexin B, welche im dorsolateralen Hypothalamus produziert werden, sind die entscheidenden Regulatoren von Schlaf- und Wachpha-

sen. Diese Peptide erhalten durch die Aktivierung von wachaktiven, monoaminergen und cholinergen Neuronen des Hypothalamus und des Hirnstamms lange, konsolidierte Wachphasen aufrecht. Orexin A und B sind Amino-peptide des gleichen Präkursorpeptids, dem Präproorexin, die ihre Wirkung über die Orexinrezeptoren 1 und 2 entfalten.

Warum ist Orexin an der Entstehung von Narkolepsie bzw. an der Regulierung der Schlaf- und Wachphasen beteiligt?

Ursprünglich betrachtete man Orexine als Regulatoren des Essverhaltens, zum einen aufgrund ihres Vorkommens im lateralen Hypothalamus, einer Region, die als Esszentrum bekannt ist, zum anderen wegen ihrer pharmakologischen Aktivität, da intracerebrale Gabe von Orexin am Tag zu Essverhalten bei Ratten und Mäusen führte. Weitere Aufklärung über die Bedeutung der Orexinpeptide erreichte man durch Tiermodelle, im Besonderen durch die gezielte Züchtung von Orexin-knockout-Mäusen. So wiesen Mäuse, denen das Gen für den Orexinrezeptor-2 fehlte, und Hunde mit Nullmutation des Orexinrezeptor-2-Gens, einen ähnlichen Phänotyp auf, wie man ihn bei der menschlichen Narkolepsie vorfindet. Auch Mäusen, denen der Orexinpräkursor, das Präproorexin, fehlte, Orexinneuronen ablatierte (Orexin/Ataxin-3-transgene) Mäuse, sowie Orexinrezeptor-1- und -2-doppel-knockout Mäuse zeigten im Phänotyp Parallelen zur humanen Narkolepsie. Weitere Hinweise auf eine Verbindung zwischen Orexin und Narkolepsie erbrachten Untersuchungen am menschlichen Gehirn. So zeigte sich in einer post-mortem Studie an Gehirnen von Narkolepsiepatienten, dass die Orexinpeptide weder im Cortex noch im Pons auffindbar waren, Orte, an denen normalerweise Orexinprojektionen lokalisiert sind. Außerdem war die Anzahl der Präproorexin-mRNA-haltigen Neurone um 80-100% reduziert. In die gleiche Richtung weist die Entdeckung, dass Orexin A im Liquor von Narkolepsiepatienten nicht oder nur schwach nachweisbar ist.

Diese Ergebnisse zeigen, dass Narkolepsie durch einen Verlust von Orexinneuronen entsteht, dessen Ursache noch unbekannt ist. Abgesehen davon verdeutlichen sie aber auch die wichtige Rolle des Orexins bei der Regulierung von Schlaf und Wachheit, ganz besonders bei der Erhaltung von langen, konsolidierten Wachphasen, zu denen Narkolepsiepatienten nicht fähig sind.

Durch welche Mechanismen erreichen die Orexinpeptide diesen pharmakologischen Effekt?

Orexinneurone haben ihren Ursprung fast ausschließlich im dorsolateralen Hypothalamus. Von dort aus projizieren sie ins gesamte ZNS, ausgenommen dem Cerebel-

lum. Die stärksten Verbindungen finden sich zum Nucleus paraventricularis des Thalamus, Nucleus arcuatus, dem Locus coeruleus, welcher noradrenerge Neurone enthält, der dorsalen Raphe, die serotoninerge Neurone enthält, und des tuberomammillären Nucleus, der histaminerger Neurone enthält. Die Verteilung der mRNA der Orexinrezeptoren entspricht diesen Projektionen. So findet sich reichlich Orexinrezeptor-1-mRNA im Locus coeruleus, wohingegen im laterodorsalen Tegmentum viel Orexinrezeptor-2-mRNA vorhanden ist. Die dorsale Raphe und die Area ventralis tegmentalis enthalten sowohl Orexinrezeptor-1-mRNA als auch Orexinrezeptor-2-mRNA.

Aus diesen Beobachtungen lässt sich ableiten, dass diese monoaminergen Regionen wichtige Ziele der Orexinneurone sind. Die Orexinneurone entfalten dort ihre Wirkung, was auch in Experimenten nachgewiesen wurde. Viele dieser monoaminergen Neurone sind an Weckreaktionen und der Erhaltung des Wachzustandes beteiligt.

Die Aktivität der monoaminergen Neurone des Locus coeruleus, der dorsalen Raphe und des tuberomammillären Nucleus ist synchronisiert und stark assoziiert mit den Schlaf- und Wachphasen, d.h. sie zeigt eine tonische Aktivität während der Wachphasen, eine geringere während der NREM-Phasen und überhaupt keine Aktivität während des REM-Schlafs.

Diese Erkenntnisse weisen daraufhin, dass Orexin vermittelte Weckreaktionen Ergebnis einer Aktivierung dieser wachaktiven, monoaminergen Neurone sind. Besonders Orexinneurone, die während der Wachphasen aktiviert sind, haben einen exzitatorischen Einfluss auf die wachaktiven Neurone, wobei sie deren Aktivität aufrechterhalten.

Weiterhin bestehen Orexinprojektionen zum präfrontalen Kortex, wo Orexin einen stark exzitatorischen Effekt auf cholinerge Neurone ausübt, die wiederum für die Aufrechterhaltung von Weckreaktionen wichtig sind.

Auch die Verbindung der Orexinneurone zum laterodorsalen und pedunkulopontinen Tegmentum unterstreicht noch einmal die zentrale Rolle, die ihnen bei der Regulierung von Schlaf- und Wachphasen zukommt. Einerseits projizieren Orexinneurone direkt zum laterodorsalen und pedunkulopontinen Tegmentum, um dort cholinerge Neurone zu aktivieren, die ihrerseits Wachphasen stabilisieren. Andererseits inhibieren Orexinneurone diese cholinergen Neurone indirekt durch GABA-haltige Interneurone bzw. GABA-haltige Neurone der Substantia nigra pars reticulata. Außerdem sind einige Neurone des laterodorsalen/pedunkulopontinen Tegmentums

in die Regulierung des REM-Schlafs und die diesen begleitende Muskelatonie miteinbezogen.

Man nimmt an, dass die Orexinneurone die Aktivität der cholinergen Neurone des laterodorsalen bzw. pedunkulopontinen Tegmentum sowohl direkt als auch indirekt beeinflussen, um Weckreaktionen und REM-Schlaf zu regulieren. Um das Zusammenspiel zwischen Orexinneuronen und cholinergen Neuronen des laterodorsalen bzw. pedunkulopontinen Tegmentum im Einzelnen zu verstehen, bedarf es jedoch weiterer Forschung.

Tierexperimentelle Untersuchungen an Mäusen versuchen die Aktivität der Orexinneurone innerhalb des Schlaf-Wach-Zyklus einzuordnen. Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass Orexinneurone inaktiviert sein müssen, um einen gefestigten NREM-Schlaf und die den REM-Schlaf begleitende Muskelatonie aufrechtzuerhalten. Im Gegensatz dazu müssen sie während der Wachphase aber aktiviert sein.

Außer der Regulierung von Schlaf- und Wachphasen übernehmen Orexinneurone auch die Koordinierung von Essverhalten, Energiehaushalt, Stressreaktionen, Reaktionen des autonomen Nervensystems und des Rewardsystems mit Wachheit bzw. Weckreaktionen. Um diesen Aufgaben gerecht zu werden, wird die Aktivität der Orexinneurone z.B. durch Neurotransmitter wie Noradrenalin und Serotonin, humorale Faktoren wie die extrazelluläre Glukosekonzentration und neuronale Einflüsse aus unterschiedlichsten neuronalen Zentren wie z.B. den cholinergen Neuronen des Frontallappens, GABA-haltigen Neuronen des ventrolateralen präoptischen Nukleus, Neuronen aus der Amygdala, des infralimbischen Cortex, des lateralen Septums und dem posterioren Hypothalamus reguliert. Darüber hinaus steht das Orexinsystem mit mehreren neuronalen Systemen in Verbindung.

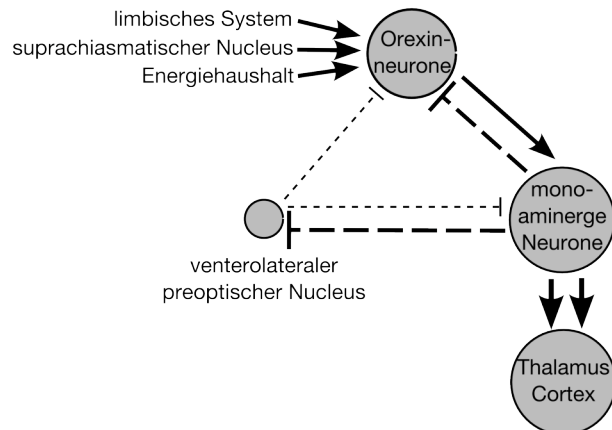
Zum Abschluss des Abschnitts Pathophysiologie wird ein Modell vorgestellt, das die vorangegangenen Erklärungen noch einmal veranschaulichen und zusammenfassen soll (siehe Abbildung 1-2). Die Orexinneurone aktivieren die monoaminergen Neurone im Hirnstamm eingeschlossen den Locus coeruleus und die dorsale Raphe. Diese inhibieren ihrerseits die Orexinneurone im Sinne eines negativen Feedbacks. Durch dieses System wird die Aktivität der monoaminergen Neurone aufrechterhalten. So führt ein leichtes Absinken des Aktivierungsgrads der monoaminergen Neurone zu einer verminderten Hemmung der Orexinneurone, was wiederum zur Folge hat, dass der exzitatorische Einfluss der Orexinneurone auf die monoaminergen Neurone zunimmt und so deren Aktivität erhalten bleibt. Die monoaminergen Neurone senden einerseits exzitatorische Impulse zum Thalamus sowie Cortex und andererseits

inhibitorische Impulse zum Schlafzentrum des ventrolateralen preoptischen Nucleus. Durch diese Mechanismen wird der Wachzustand aufrechterhalten (siehe Abbildung 1-2a).

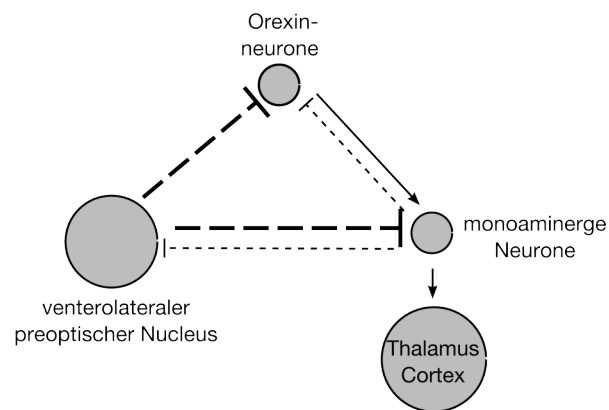
Während des Schlafs (siehe Abbildung 1-2b) sind schlafaktive Neurone des ventrolateralen preoptischen Nucleus durch z.B. Adenosin aktiviert und inhibieren die Orexinneurone im Hypothalamus sowie die monoaminergen Neurone im tubero-mamillären Nucleus, der dorsalen Raphe und dem Locus coeruleus.

Wenn die Orexinneurone nicht vorhanden sind, wie im Fall der Narkolepsie (siehe Abbildung 1-2c), kommt es zu einer gegenseitigen Hemmung mit flip-flop Charakter von monoaminergen Neuronen und Neuronen des ventrolateralen preoptischen Nucleus. Dies kann zu unerwünschten und abrupten Wechseln zwischen dem Schlaf- und Wachzustand führen. Die Aktivität der einen Seite versucht den inhibitorischen Einfluss der anderen zu unterbinden und wird damit selbst enthemmt. Wenn also die Aktivität einer Seite stärker als die der anderen wird, wechselt das System in eines der beiden möglichen Extreme.

a. Wachzustand



b. Schlaf



c. Narkolepsie

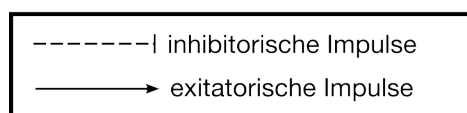
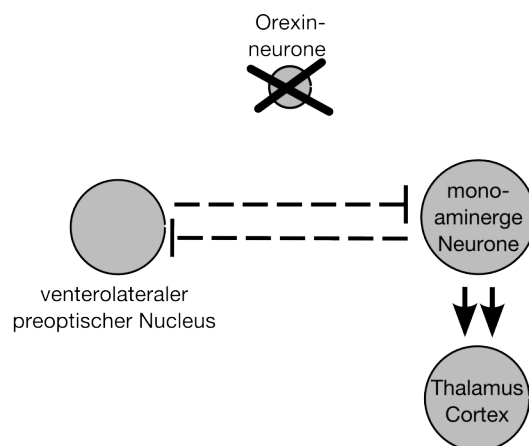


Abbildung 1-2: Pathogenetisches Modell zur Narkolepsie nach (98).

1.6 Klinik

1.6.1 Allgemein

1957 beschrieben Yoss und Daly (116) an 241 eigenen Patienten die sogenannte narcoleptische Tetrade: Tagesschläfrigkeit (bei 95% der Patienten), Kataplexien (bei etwa 90% der Patienten), Schlaflähmungen (bei etwa 40 – 50% der Patienten) und hypnagoge und hypnopompe Halluzinationen (bei etwa 40 – 50% der Patienten)(65). Die vollständige Tetrade tritt nur bei 15 – 30% der Patienten auf (65). Zu dieser Tetrade treten noch zwei weitere Symptome hinzu. Zum einen fragmentierter Nachtschlaf mit langen Wachliegezeiten (bei etwa 40 – 50% der Patienten) und automatisches Verhalten (bei etwa 20% der Patienten)(65). Diese Symptome lassen sich den Schlafstadien zuordnen. So zählen Kataplexie, Schlaflähmung sowie hypnagoge und hypnopompe Halluzination zu den REM-Schlaf assoziierten Symptomen, während automatisches Verhalten ein NREM-Schlaf assoziiertes Symptom ist. Tagesschläfrigkeit beziehungsweise imperative Einschlafattacken und gestörter Nachtschlaf sind sowohl REM-, als auch NREM-Schlaf assoziierte Symptome. Im folgenden Abschnitt werden die Symptome genauer beschrieben.

1.6.2 Tagesschläfrigkeit / Imperative Einschlafattacken

Tagesschläfrigkeit beziehungsweise exzessive Tagesschläfrigkeit ist neben der Kataplexie eines der beiden Hauptsymptome der Narkolepsie. Es sind zwei Ausprägungsformen der Tagesschläfrigkeit bekannt, zum einen ein ständiges Gefühl der Schläfrigkeit, zum anderen imperative Einschlafattacken. Bei den meisten Patienten sind beide Symptome vorhanden, das eine oder das andere kann jedoch individuell überwiegen. Einschlafattacken treten oft in monotonen Situationen wie z.B. Zugfahrten oder Vorträgen auf. Wenn das Symptom stärker ausgeprägt ist, können sie auch in Situationen mit mehr Aktivität auftreten wie z.B. während des Essens oder eines Gesprächs. Einschlafattacken können mit oder ohne Vorboten z.B. Doppelbilder auftreten. Sie dauern meist weniger als 20 Minuten. Die Patienten fühlen sich in der Regel danach erholt, einige Stunden später kann die Schläfrigkeit beziehungsweise eine weitere imperative Einschlafattacke erneut auftreten.

1.6.3 Kataplexien

Kataplexien sind das zweite Hauptsymptom und krankheitsspezifisch. Dabei handelt es sich um einen plötzlichen, in der Regel bilateralen (in 20% der Fälle unilateralen)

Verlust des Haltemuskeltonus, der durch eine intensive Gefühlsregung wie Lachen, Stolz oder Überraschung ausgelöst wird. Man spricht daher auch von einem affektiven Tonusverlust. Während der Kataplexie ist das Bewusstsein nicht getrübt. Ihre Ausprägung ist individuell sehr unterschiedlich. Die Bandbreite reicht vom Gefühl des Weichwerdens in den Knien bis hin zum kompletten Tonusverlust mit Sturz. Gesichts- und Kiefermuskeln sind fast immer einbezogen, glatte Muskulatur, Atemmuskulatur und Zungen-Schlund-Muskulatur hingegen nie. In seltenen Fällen kann es zu einem Status cataplecticus kommen mit einer Dauer von Stunden bis Tagen. Das Ende einer Kataplexie ist immer schlagartig bis schnell. Neurologische Untersuchungen während einer Kataplexie zeigen eine Atonie und Areflexie.

1.6.4 Hypnagoge/hypnopompe Halluzinationen und Schlafähmungen

Bei hypnagogen Halluzinationen handelt es sich um traumähnliche Episoden kurz vor beziehungsweise während des Einschlafens, bei hypnopompen Halluzinationen hingegen um traumähnliche Episoden während des Erwachens. Sowohl hypnagoge als auch hypnopompe Halluzinationen können die Umgebung inhaltlich mit einbeziehen und in Kombination mit Schlafähmungen auftreten. Sie wirken meist ängstigend.

Unter Schlafähmungen versteht man die Unfähigkeit sich am Übergang zum Wachen bewegen zu können oder zu sprechen. Schlafähmungen dauern Sekunden bis zirka zehn Minuten. Sie enden meist spontan oder durch einen externen Stimulus wie lautes Anreden oder Anfassen.

Sowohl hypnagoge bzw. hypnopompe Halluzinationen als auch Schlafähmungen treten auch in der Normalbevölkerung auf, es sind daher keine narkolepsiespezifischen Symptome.

1.6.5 Gestörter Nachtschlaf

Wie schon erwähnt, leiden viele Narkolepsiepatienten unter einem gestörten bzw. fragmentierten Nachtschlaf. Häufig ist es ein leichter Schlaf, der sich durch vermehrte Wechsel der Schlafstadien, häufiges Erwachen und lange Wachliegezeiten auszeichnet. Jugendliche Patienten sind weniger von diesem Symptom betroffen. Meist tritt ein gestörter Nachtschlaf erst ab dem 3. Lebensjahrzehnt auf. Zusätzliche Begleiterscheinungen können in Form von motorischer Unruhe und Parasomnien wie Alpträumen, Schlafwandeln und Reden im Schlaf auftreten.

1.6.6 Automatisches Verhalten

Automatisches Verhalten, ein ebenfalls unspezifisches Symptom, zeichnet sich durch das Fortsetzen einer automatisierten Tätigkeit (z.B. Schreiben, Stricken) im Zustand der Schläfrigkeit aus. In der Regel besteht eine Amnesie für die Dauer des automatischen Verhaltens. Wird es vom Patienten nicht bemerkt, kann es ein stark erhöhtes Unfallrisiko für ihn wie z.B. durch Verbrennungen am Herd oder beim Rauchen, Autofahren, usw. verursachen.

1.6.7 Häufige Begleiterkrankungen bzw. –erscheinungen

Weitere Symptome der Narkolepsie sind Sprechen im Schlaf, PLMD und ein erhöhter BMI. Als Folge der Tagesschläfrigkeit können Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen entstehen.

1.6.8 Verlaufsform und Prognose

Bei der Narkolepsie handelt es sich um eine chronische, lebenslange Erkrankung, die sich zu jeder Lebenszeit vom Säuglingsalter bis zum hohen Erwachsenenalter erstmalig manifestieren kann. Ihre Symptomatik kann sich innerhalb von Tagen bis Jahren entwickeln. Eine langsamere Entwicklung der Symptomatik ist allerdings häufiger, wobei Tagesschläfrigkeit meist als erstes Symptom auftritt und von Kataplexien als zweitem Symptom gefolgt wird. Jedoch ist auch jede andere Konstellation der sechs Kernsymptome möglich. Wie katamnestische Untersuchungen in Japan über 20 – 30 Jahre gezeigt haben, ist es wahrscheinlich, dass sich die Symptomatik im Verlauf bessert, wobei eine gewisse Tagesschläfrigkeit dauerhaft bestehen bleibt und Kataplexien im Alter seltener werden (47). Durch die sehr unterschiedlichen Symptomkonstellationen, Begleiterkrankungen und Umstände sind die Verläufe der Narkolepsie verschieden. Prognosen können daher nur individuell und zu einem bestimmten Zeitpunkt gemacht werden.

Die Mortalität ist nicht erhöht.

1.7 Diagnostik

Die Diagnostik besteht aus der Anamnese, der Auswertung von Schlaffragebögen und Schlafprotokollen, der Durchführung von PSG, MSLT, MWT im Schlaflabor, desweiteren einer Vigilanzbelastung, in Einzelfällen einer zentralen Bildgebung und speziellen Laboruntersuchungen.

1.7.1 Anamnese

Die Anamnese steht am Anfang der Diagnostik und wird nach den Kriterien der ICD-10 (3) vorgenommen, d.h. die Kernsymptome Tagesschläfrigkeit und Kataplexien werden gezielt erfragt. Dabei werden die Dauer der Tagesschläfrigkeit, also ob täglich wiederholt Tagesschlafepisoden beziehungsweise unwillkürliches Einnicken seit mindestens drei Monaten bestehen, und die Bedingungen für ihr Auftreten, z.B. monotone, einschläfernde oder auch Aktivität fordernde Situationen, ebenso erfragt wie die Bedingungen für das Auftreten von Kataplexien (intensive Gefühlregungen). Weitere zusätzliche Beschwerden wie Schlafstörungen, hypnagoge Halluzinationen, automatisches Verhalten und ein gestörter Nachtschlaf werden erfasst. Außerdem werden Beeinträchtigungen im Alltag (Arbeit, Privatleben) durch alle genannten Beschwerden erfragt, wie auch das Vorliegen anderer körperlicher und psychiatrischer Störungen, speziell Schlafstörungen und deren Behandlung. Weitere Teile sind die Unfall- und Konfliktanamnese, sowie die Einnahme von Medikamenten, Drogen und Genussmitteln. Abschließend wird Lebensstil und Tagesablauf anamnestiziert. Dabei sollten Familienangehörige mit einbezogen werden, da sie oft die beim Patienten vorhandenen Symptome besser beschreiben können als der Patient, der sie selbst häufig nicht als ungewöhnlich oder krankhaft erlebt.

1.7.2 Schlaffragebogen und Schlaftagebücher

Es gibt mehrere Schlaffragebögen, die in unterschiedliche Weisen versuchen die Tagesschläfrigkeit zu messen beziehungsweise die Einzelsymptome der Narkolepsie zu evaluieren und somit als differentialdiagnostisches Mittel eingesetzt werden können. Ein Beispiel ist die Epworth Sleepiness Scale (49). Sie misst das Einschlafisiko in acht vorgegebenen Situationen. Die Ullanlinna Narcolepsy Scale misst die beiden narkoleptischen Hauptsymptome Schläfrigkeit und Kataplexien mittels elf vorgegebener Fragen (48). Mit ihrer Hilfe ist eine differenzialdiagnostische Abgrenzung der Narkolepsie zu Schlafapnoe, Multipler Sklerose und Epilepsie möglich (48).

Schlafstagebücher dienen der einfachen Erfassung der Symptome. Sie können über einen beliebig langen Zeitraum geführt werden.

1.7.3 Polysomnographie, Multipler Schlaf-Latenz-Test, Maintenance of Wakefulness Test

Alle drei Tests ähneln sich in der methodischen Grundlage und werden im Schlaflabor produziert. Zum besseren Verständnis folgt ein kurzer Abschnitt zur Physiologie des Schlafes. Anschließend werden die Tests methodisch erläutert und die jeweils narkolepsiespezifischen Befunde genannt.

Man unterscheidet REM- und NREM-Schlaf. NREM-Schlaf wird weiter in vier Stadien nach dem Manual von Rechtschaffen und Kales unterteilt (90) (vgl. Tabelle 1-1). REM-Schlaf zeichnet sich durch ein niedrigamplitudiges Mischwellen-EEG, den Verlust des Muskeltonus und schnelle Augenbewegungen aus. Beim Erwecken aus dem REM-Schlaf erinnern sich 80% der Untersuchten an einen Traum, deswegen spricht man auch von Traumschlafphase. Die Mikrostruktur des Schlafes lässt sich durch die Registrierung von Arousals und Beinbewegungen weiter untersuchen.

Polysomnographie (PSG)

Durch die PSG werden alle Messgrößen erfasst, die zur Beschreibung der Schlaf-Wach-Stadien, der Schlafmikro- und Schlafmakroarchitektur und zur Ausschlussdiagnostik anderer schlafbezogener Erkrankungsursachen erforderlich sind.

Tabelle 1-1 Polysomnische Charakteristika der Schlafstadien (nach (65))

Schlafstadium	Elektroenzephalographie (EEG)	Elektrookulographie (EOG)	Elektromyographie (EMG)
NREM 1	Theta- und Alpha-Wellen < 50% einer Epoche ^[a]	langsame Augenbewegung	leicht verringert
NREM 2	Theta-Wellen, Spindeln, K-Komplexe	keine Augenbewegung	verringert
NREM 3	Theta- und Alpha-Wellen > 20% bis < 50% einer Epoche ^[a]	keine Augenbewegung	stark verringert
NREM 4	Theta- und Delta-Wellen > 50% einer Epoche ^[a]	keine Augenbewegung	stark verringert
REM	Theta-, gelegentlich Alpha- Wellen	schnelle, phasische Augenbewe- gung	niedriger Muskeltonus
Wachzustand	Beta- und Alpha-Wellen > 51% einer Epoche ^[a]	schnelle Augenbewegung	hoher Muskeltonus

^[a] Epoche = Zeiteinheit von 30s, innerhalb derer die vorwiegende EEG-Aktivität bestimmt wird.

Eine Nacht lang wird im Schlaflabor folgendermaßen abgeleitet:

Elektroenzephalographie
 Elektrookulographie
 Elektromyographie der submentalen Muskulatur
 Elektrokardiogramm
 Atemfluß (Nase/Mund)
 Atemanstrengung (Thorax/Abdomen)
 O₂-Sättigung
 Schnarchgeräusche.

Zusätzlich ist eine Registrierung von Arousals und Beinbewegungen möglich.

Die Begriffe, die zur Beschreibung des Schlafprofils verwendet werden, sind in Tabelle 1-2 kurz beschrieben.

Die narkolepsiespezifischen Befunde wurden schon 1963 durch Rechtschaffen beschrieben (91). Es handelt sich dabei um eine verkürzte Einschlaf latenz, eine verringerte REM-Latenz mit häufigen SOREMP (< 8 – 10 min), vermehrtes Erwachen und einer erhöhten Wachzeit nach Schlafbeginn, eine verringerte Schlaffeffizienz und vermehrte Körperbewegungen im Schlaf. Die REM-Schlaf-Dauer und die Anzahl der Schlafzyklen sind jedoch normal (64). Im Wachzustand lassen sich Vigilanzschwan-

Tabelle 1-2 Begriffe zur Beschreibung des Schlafprofils (nach (65))

Einschlaf latenz / min	Zeit zwischen dem Löschen des Lichts im Schlaflabor und den ersten drei durchgängig registrierten Epochen ^[a] des Stadiums NREM 1 oder einer Epoche ^[a] jedes anderen Schlafstadiums
REM-Latenz / min	Zeit zwischen dem ersten Einschlafen und der ersten Epoche ^[a] REM-Schlaf
Wachzeit nach Schlafbeginn / min	Summe aller Zeiten, die nach dem Einschlafen als wach registriert werden
Gesamte Zeit im Bett / min	Zeit, die im Bett zugebracht wird (unabhängig vom Schlafen und Wachen)
Gesamtschlafzeit / min	Gesamtschlafzeit inkl. zwischenzeitlicher Wachperioden
Schlafperiode / min	Gesamtschlafzeit abzüglich sämtlicher Wachzeiten
Schlaffeffizienz	$100 \times \text{Schlafperiode} / \text{Gesamtschlafzeit}$
NREM 1 – 4 / % , REM / %	Prozentualer Anteil des entsprechenden Schlafstadiums (NREM 1 – 4, REM) an der Gesamtschlafzeit
Schlafzyklen	Anzahl der Zyklen, jeweils vom Beginn eines Stadiums NREM-Schlaf bis zum Ende des zugehörigen REM-Schlafs

^[a] Epoche = Zeiteinheit von 30s, ein Schlafstadium wird gewertet, wenn es mehr als 15 s einer Epoche ausmacht.

kungen und gehäuftes kurzes Einschlafen, gelegentlich mit verkürzten REM-Latenzen (64) beobachten.

Multipler Schlaf-Latenz-Test (MSLT)

Der MSLT (21) misst die Einschlafneigung und das Auftreten von verfrühtem REM-Schlaf, dem sogenannten Sleep-onset-REM, am Tag. Außerdem ist mit ihm die Dokumentation einer erfolgreichen therapeutischen Beeinflussung der Tagesschläfrigkeit möglich. Der Einfluss der Stimulantien auf die Fähigkeit wach zu bleiben kann mit dem MSLT jedoch nicht überprüft werden, dazu wurde der MWT entwickelt (64).

Für die Durchführung des MSLTs sind folgende standardisierte Bedingungen notwendig:

Medikamente, Drogen und Genussmittel, die den Schlaf-Wach-Rhythmus beeinflussen, müssen rechtzeitig abgesetzt werden. Es sollte ein Schlaf-Wach-Protokoll in der Woche vorher geführt werden, um Störungen der Schlafhygiene im Vorfeld ausschließen zu können. Außerdem wird vor dem Test eine PSG zur gewohnten Schlafzeit abgeleitet.

Die Durchführung des MSLTs beginnt anderthalb bis drei Stunden nach dem Erwachen aus dem Nachtschlaf. Sie findet in einem dunklen, ruhigen und gut temperierten Raum statt, wodurch wachmachende Umstände ausgeschlossen werden sollen. Der MSLT wird mindestens viermal im Abstand von zwei Stunden wiederholt. Der Patient wird jedes Mal dazu aufgefordert ruhig und entspannt zu liegen und einzuschlafen. Die Ableitung entspricht dem Schema der PSG. Gesunde schlafen in der Regel nach 10 bis 20 Minuten ein (21). Bei Narkolepsiepatienten mit mäßiger Tagesschläfrigkeit beträgt die Einschlaflatenz weniger als zehn Minuten und bei solchen mit schwerer Tagesschläfrigkeit sogar weniger als fünf Minuten (2). Außerdem finden sich bei zirka 80% der Narkolepsiepatienten zwei oder mehr SOREMP, welche als pathologisch zu bewerten sind (3).

Jedoch kommen SOREMP auch vereinzelt bei Schlaffragmentierungen, wie z.B. Schlafentzug und Schlafapnoe, vor. Die Ergebnisse des MSLT sind außerdem abhängig von der Menge des Nachtschlafes der vorangegangenen sieben Tage, der Einnahme von Medikamenten, Drogen oder Genussmitteln vor oder während des Tests, den erhaltenen Instruktionen und vom Alter der Patienten. Daher wurden auch die oben genannten Standards zur Durchführung entwickelt.

Maintenance of Wakefulness Test (MWT)

Der MWT misst die Fähigkeit wach zu bleiben, da sich erhöhte Müdigkeit weniger durch die Fähigkeit schnell einzuschlafen charakterisiert, als durch die Unmöglichkeit in monotonen Situationen wach zu bleiben (100).

Nach den neuen Richtlinien der American Academy of Sleep Medicine lässt sich der MWT auch zur Einschätzung des Sicherheitsrisikos, das von der Tagesschläfrigkeit ausgeht, nutzen.

Der MWT wird viermal am Tag für 40 Minuten in einem abgedunkelten Raum durchgeführt. Der Patient wird dabei aufgefordert in einem Sessel sitzend mit offenen Augen wach zu bleiben. Die Ableitung entspricht dem Schema der PSG.

1.7.4 Vigilanztestung

Vigilanz ist die anhaltende Reaktionsbereitschaft gegenüber nicht vorhersehbaren und geringfügigen Reizen. Sie hat einen hohen Stellenwert bei der Quantifizierung der durch die Tagesschläfrigkeit bedingten Leistungseinbußen und kann zur Erfolgskontrolle bei Stimulantientherapie eingesetzt werden. Man untersucht die Vigilanz mit geeigneten neuropsychologischen Reaktionstests, von denen hier zwei beschrieben sind.

Narkolepsiepatienten zeigen in den Testergebnissen eine verminderte Leistung, vor allem bei der Durchführung monotoner Aufgaben über einen längeren Zeitraum.

Macworth-Clock-Vigilanztest

Bei diesem Test nach Quatember-Maly (88) bewegt sich auf der sogenannten Macworth-Clock ein hell aufleuchtender Punkt entlang einer Kreisbahn in kleinen Sprüngen weiter. Manchmal macht der Punkt jedoch einen Doppelsprung, auf den der Proband durch Drücken einer Reaktionstaste zu reagieren hat. Folglich handelt es sich um eine Testung der Daueraufmerksamkeit unter Monotoniebedingungen. Die Testdauer beträgt mindestens 30 Minuten bei 20 Testdurchgängen mit insgesamt 100 – 150 kritischen Reizen. Bei Narkolepsiepatienten beobachtet man sehr häufig Auslassungen und falsche Reaktionen, eine verminderte Reaktionszeit, eine sehr breite Streuung der Reaktionszeit, einen sehr schnellen Anstieg der Reaktionszeit und häufig auch Einschlafen während des Tests (70).

Pupillograph-Schläfrigkeitstest

Bei diesem Test wird die Pupillenweite im Dunkeln mittels einer Infrarotkamera gemessen. Langsame Schwankungen der Pupillenweite sind ein Indikator für Schläfrigkeit.

keit. Daher spricht man auch von Schläfrigkeitsswellen beziehungsweise dem Pupillen-Unruhe-Index. Bei Narkolepsiepatienten und Hypersomnikern findet man einen erhöhten Pupillen-Unruhe-Index (65).

1.7.5 Bildgebung des ZNS

Eine ZNS Bildgebung mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie wird in Einzelfällen zum Nachweis oder Ausschluss einer differentialdiagnostischen organischen Grunderkrankung wie einem Tumor oder einer Blutung genutzt.

1.7.6 Laboruntersuchung

Zu den narkolepsiespezifischen Laboruntersuchungen gehören die Bestimmung des Orexin A-Spiegels im Liquor (Normalwert > 110 pg/ml) und die HLA-Klasse-II-Typisierung mittels Polymerase Kettenreaktion (65). Niedrige Orexin A-Spiegel wie auch der Nachweis von HLA DQB1*0602 und anderen Suszeptibilitätsallelen unterstützen die Diagnose einer Narkolepsie (65).

1.8 Therapie

Da es sich bei der Narkolepsie um eine Störung der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus aufgrund des Fehlens von Orexin handelt, ist eine Ersatztherapie mit einem Orexinrezeptoragonisten die logische Konsequenz. Tatsächlich gibt es Studien an Mäusen (72), deren Ergebnisse nahelegen, dass dieser Ansatz erfolgversprechend ist. Dabei zeigte sich auch, dass eine chronische, unregulierte Überexpression von Orexin zu einer Unterbrechung des NREM-Schlafes führt, weswegen es wünschenswert wäre einen Orexinagonisten mit einer kurzen Halbwertszeit zur Verfügung zu haben.

Andererseits sollten, diesen Überlegungen folgend, Orexinantagonisten schlaffördernde Eigenschaften haben. Das bestätigt auch eine kürzlich erschienene Veröffentlichung (17), die einen neuen, potenten, oral verfügbaren, dualen Orexinrezeptorantagonisten (ACT-078573) vorstellt, welcher sowohl den Orexinrezeptor-1 als auch -2 blockiert und dadurch effektiv schlaffördernd bei Ratten, Hunden und Menschen wirkt.

Wie angedeutet, befindet sich die Entwicklung von Orexinagonisten und -antagonisten und damit die Option einer ursächlichen Behandlung der Narkolepsie noch in den Anfängen, so dass sich die heutige Therapie darauf beschränkt einzelne Symptome sowohl durch medikamentöse, als auch durch nichtmedikamentöse Maß-

nahmen zu lindern. Ziel der Therapie stellt die optimale Wiederherstellung der individuellen Lebensqualität dar, die durch wirksame, gut verträgliche und einfach anwendbare Verfahren erreicht werden soll. Dabei können auch spezielle, individuelle Therapieziele zusammen mit dem Patienten erarbeitet werden, z.B. Aufmerksamkeitssteigerung im Beruf oder Vermeidung bestimmter Nebenwirkungen. Eine vollständige Heilung beziehungsweise Symptombefreiheit oder der komplette Ausschluss eines erhöhten Unfallrisikos ist unrealistisch, darüber sollte der Patient aufgeklärt werden.

1.8.1 Nichtmedikamentöse Therapie

Die nichtmedikamentöse Therapie (6, 65) besteht hauptsächlich aus der Aufklärung des Patienten über seine Erkrankung, verhaltenstherapeutische Maßnahmen und dem Erlernen von Bewältigungsstrategien.

Die Aufklärung des Patienten stellt den ersten Schritt der Therapie dar, denn das Grundverständnis für die Erkrankung und ihre Behandlungsmöglichkeiten ist die Erfolgsbasis der Therapie. Sie muss sich an den intellektuellen Voraussetzungen und der Bereitschaft des Patienten seine Erkrankung zu akzeptieren orientieren. Außerdem sollte sie wiederholt werden beziehungsweise in Etappen erfolgen. Idealerweise geschieht das als Dialog zwischen Arzt und Patient, so dass der Arzt die Alltagssituation des Patienten erfasst. Gemeinsam können dann Therapieziele und Anknüpfungspunkte für eine individuelle therapeutische Strategie erarbeitet werden.

Ein weiterer Teil der nichtmedikamentösen Therapie ist die Verhaltensmodifikation. Sie beinhaltet das Einhalten von Schlafhygiene und Tagesschlafepisoden, eine gesunde, ausgewogene Ernährung gegebenenfalls mit dem Ziel der Gewichtsreduktion, das Vermeiden von Alkohol und Nikotin, stattdessen das Bevorzugen stimulierender Getränke und regelmäßiges körperliches Training. Der dritte Teil der nichtmedikamentösen Therapie besteht im Erlernen von Bewältigungsstrategien, auch Coping genannt. Darunter versteht man die Maßnahmen eines Kranken, die der Krankheitsbewältigung dienen beziehungsweise das Ziel haben, die Belastung, die durch die Erkrankung entstehen, zu verringern und das Leben mit ihr erträglicher zu gestalten. Es ist wichtig dem Patienten wünschenswerte Copingstrategien zu vermitteln, um sozialen Rückzug, Depression und eine weitere Verstärkung des krankheitsspezifischen Verhaltens zu verhindern und um Leistungsfähigkeit und Selbstwertgefühl der Patienten zu erhalten oder wieder zu verbessern.

Dazu gehört, dass die nächsten Bezugspersonen eine klare Vorstellung von der Erkrankung erhalten, um angemessen Hilfe leisten zu können. Der Patient sollte lernen spezielle Auslöser, die zu einer Symptomverstärkung führen, zu erkennen und zu vermeiden. Allerdings wird die Vermeidung intensiver Gefühlsregungen, welche zu verstärkten Kataplexien führen, oft als Einschränkung der Lebensqualität empfunden und deswegen abgelehnt. Dieses Beispiel verdeutlicht noch einmal, dass die Therapie immer individuell und situationsbedingt angepasst sein sollte. In diesem Fall kann sie davon abhängig sein, inwieweit sich der Patient durch seine Kataplexien eingeschränkt fühlt, und ob es Situationen gibt, in denen es wichtiger ist kataplexiefrei zu sein, z.B. im Beruf, als in anderen, z.B. im Privatleben.

Außerdem sollte einer depressiven Verarbeitung der Symptome entgegengewirkt werden. Im Beruf sollte der Patient monotone Tätigkeiten vermeiden. Er sollte ausreichend Zeit haben seine Arbeit zu kontrollieren und geplante Tagesschlafepisoden ermöglicht bekommen. Lehrer, Ausbilder, Vorgesetzte und Kollegen sollten informiert werden, um für krankheitsbedingte Leistungsschwankungen und ein individuelles Arbeitstempo des Patienten mehr Verständnis zu haben. Weiterhin sollte der Patient eine den Leistungsanforderungen angemessene Anwendung der Medikamente erklärt bekommen und sie erproben. Ein nächster sehr wichtiger Teil des Copings betrifft die Unfallvermeidung. Dazu muss sich der Patient sein erhöhtes Unfallrisiko bewusst machen und daraus die notwendigen praktischen Konsequenzen ziehen, d.h. er muss auf Tätigkeiten, die ihn und andere gefährden, verzichten. Eine optimale Therapie senkt in der Regel das Unfallrisiko. Eine Ausnahme bilden bestimmte Medikamentennebenwirkungen, die es wiederum erhöhen können.

1.8.2 Medikamentöse Therapie

Die zur Behandlung der Narkolepsie etablierten Medikamente wirken häufig entweder nur auf NREM-assozierte Symptome (Stimulanzien), wie Tagesschläfrigkeit, oder nur auf REM-assozierte Symptome (Antidepressiva), wie Kataplexien. Daher benötigen die meisten Patienten mehrere Medikamente. Eine Ausnahme stellt Natriumoxybat dar, welches sowohl gegen Kataplexien als auch gegen Tagesschläfrigkeit und gestörten Nachtschlaf hilft (65).

Therapie NREM-assoziierter Symptome

Zur Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit werden Psychostimulantien eingesetzt, die nach Bedarf eingenommen werden. In Deutschland sind für die Indikation Narkolepsie drei Medikamente zugelassen: Modafinil, Methylphenidat und Natrium-

oxybat (65). Bis auf Modafinil unterliegen die Medikamente den Auflagen des Betäubungsmittelgesetzes.

Modafinil als ein postsynaptischer α -1-Rezeptorantagonist stellt ein relativ nebenwirkungsarmes Medikament ohne Toleranzentwicklung dar. Es führt zu einer signifikanten Verbesserung der mittleren Einschlaf latenz, der subjektiven Tagesschläfrigkeit, der Zahl der nächtlichen Wachliegeepisoden und der kognitiven Fähigkeiten (65).

Methylphenidat, ein Vertreter der Amphetamine, wirkt als indirekter Noradrenalin-Antagonist, der Noradrenalin aus den ZNS-Speichern freisetzt und seine Wiederaufnahme hemmt. Es verringert die Tagesschläfrigkeit und verbessert die Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit. Außerdem führt es noch zu weiteren sowohl zentralen als auch peripheren sympatikomimetischen Effekten. Bei der Einnahme von Methylphenidat kann es zu einer Wirktoleranz kommen, der durch regelmäßige Anwendungspausen entgegen gewirkt werden kann. Weitere Optionen sind eine Dosissteigerung beziehungsweise die Einnahme eines Ausweichpräparates. Jeder Patient spricht individuell auf die Präparate in unterschiedlichen Dosierungen an. Daher sollten sie unter Alltagsbedingungen mit der geringsten Einheit beginnend eindosiert und weiter je nach Wirkung und Nebenwirkung gesteigert werden. Außerdem sollte der Patient über die wichtigsten Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen informiert werden, weiterhin darüber, dass die Gefahr der Suchtentwicklung generell nicht besteht.(65)

Natriumoxybat als drittes Medikament wird unter dem Punkt REM-assoziierte Symptome erläutert.

Falls der Patient mit diesen Medikamenten nicht erfolgreich behandelt werden kann, bestehen weitere Therapiemöglichkeiten mit off-label-Medikamenten wie Fenetylin, Mazindol und Selegilin.

Therapie REM-assoziiierter Symptome

Im Gegensatz zu den Psychostimulantien müssen die Medikamente gegen REM-assoziierte Symptome, wie Kataplexien, Schlaf lähmungen, hypnagoge und hypnopompe Halluzinationen, kontinuierlich eingenommen werden, um einen effektiven Plasmaspiegel zu erreichen und Entzugssymptomen vorzubeugen. Clomipramin und Natriumoxybat sind die derzeit einzigen für Narkolepsie zugelassenen Medikamente (65). Folglich müssen alle weiteren zur Therapie möglichen Medikamente aus den Familien der Serotonin-, Noradrenalinwiederaufnahmehemmern und MAO-Hemmern off-label verordnet werden.

Clomipramin ist ein trizyklisches Antidepressivum, das wie auch die anderen Medikamente über REM-Suppression wirkt. Es führt zu einer deutlichen Verbesserung der Kataplexien und der hypnagogen Halluzinationen und findet seine Anwendung bei therapieresistenten Fällen (65).

Ein Problem bei der Behandlung mit Antidepressiva besteht in Reboundkataplexien, die selbst bei vorsichtiger Reduktion der Antidepressiva auftreten können.

Ein weiteres wichtiges Medikament zur Behandlung der Narkolepsie ist Natriumoxybat (65). Dabei handelt es sich um das Natriumsalz der γ -Hydroxy-Buttersäure, die physiologisch im ZNS als Transmitter vorkommt. Es wird vermutet, dass Natriumoxybat eine modellierende Wirkung über GABA_B-Rezeptoren auf die Aktivität stimulierender Neurotransmitter wie Acetylcholin, Dopamin, Noradrenalin und Serotonin hat. Es reduziert signifikant die Häufigkeit von Kataplexien, vermindert die Tages-schläfrigkeit und verbessert die Aufmerksamkeit, die Konzentrationsfähigkeit wie auch den Nachtschlaf. Natriumoxybat stellt bezüglich der Narkolepsitherapie einen deutlichen Behandlungsfortschritt dar. Es bietet einerseits den Vorteil drei Symptome gleichzeitig behandeln zu können und hat andererseits nicht die Nachteile eines großen Nebenwirkungsspektrums, der Entwicklung einer Wirktoleranz oder der Reboundkataplexien bei Absetzen des Medikaments.

2 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit setzt sich im Rahmen einer prospektiven Studie mit dem Phänomen der bimodalen Verteilung des Erstmanifestationsalters bei Narkolepsie auseinander. Dabei soll untersucht werden, ob sich die bimodale Verteilung des Erstmanifestationsalters in einem prospektiv untersuchten Kollektiv von Narkolepsiepatienten bestätigt. Die Gruppen mit früher und später Erstmanifestation sollen weitergehend charakterisiert werden. Im Einzelnen sollen dabei die Familienanamnese, der HLA-Status, die Symptomlatenz, der ESS-Score, Daten des MSLTs und der PSG und die Häufigkeiten verschiedener Komorbiditäten zwischen beiden Gruppen miteinander verglichen werden. Abschließendes Ziel ist es, die Daten unter der Fragestellung zu betrachten, ob sich Hinweise auf die Ursachen des bimodalen Verteilungsmodus des Erstmanifestationsalters finden lassen.

Der mit dieser prospektiven Studie geschaffene Datensatz stellt den ersten Datensatz dieser Art in Deutschland dar und wird als Grundlage des Deutschen Narkolepsieregisters genutzt. Der Aufbau eines Deutschen Narkolepsieregisters ist für die empirische Forschung an Narkolepsie von eminenter Bedeutung, da das Register dazu beitragen kann unterschiedliche Phänotypen, Krankheitsverläufe und Therapieresponder zu identifizieren, die Diagnostik und Therapie zu optimieren und die Dunkelziffer zu verringern.

3 Material und Methoden

Die gesamten verwendeten Daten dieser Arbeit wurden der Narkolepsie-Datenbank Treysa entnommen. Sie stellt das zur Zeit einzige in Deutschland verfügbare standardisierte prospektive Erfassungsinstrument für narkolepsiespezifische Daten dar. Im Zuge dieser Arbeit wurden die Daten der Datenbank nochmals einer Qualitätskontrolle unterzogen, gegebenenfalls Inkonsistenzen ausgeräumt beziehungsweise noch fehlende Daten nachgetragen und weiter kontinuierlich aktualisiert. Außerdem wurden die Daten anonymisiert und stellen jetzt die Basis für ein klinikübergreifendes deutsches Narkolepsieregister dar.

3.1 Erfassung narkolepsiespezifischer Daten

Die standardisierte, prospektive Erfassung narkolepsiespezifischer Daten findet in fünf Schritten statt. Als erster Schritt wird vier Wochen vor einer stationären Aufnahme, die im Zusammenhang mit Narkolepsie steht, dem Patienten ein Explorationsfragebogen zugesandt (siehe Anhang). Dieser umfasst 33seitig die Bereiche Sozialstatus, bisherige Untersuchungen, Symptome und ihre Schweregrade, Bewältigungsstrategien, Medikamente und Folgeerkrankungen. Dieser wird nach Rücklauf in die Datenbank eingegeben. Es erfolgt eine automatisierte Zusammenfassung narkolepsierelevanter Daten in komprimierter, übersichtlicher Form, die der behandelnde Arzt vor dem Anamnesegespräch erhält. Weiterhin errechnet die Datenbank im Sinne einer Qualitätskontrolle die Vollständigkeit der geforderten Angaben. Entspricht die Vollständigkeit nicht der festgelegten Anordnung von 85% wird eine Liste aller fehlenden Angaben erstellt, die der Arzt im Anamnesegespräch nachträgt (52, 53).

Der zweite Schritt erfolgt während des Anamnesegesprächs. Dabei erfragt der Arzt Angaben, die ohne ärztliche Beurteilung nicht valide erhoben werden können. Dazu werden Checklisten erstellt, die die abzuklärenden Fragen folgender Bereiche enthalten: Medikamentengeschichte, Familienanamnese bezüglich Narkolepsie, Tages schläfrigkeit und Komorbiditäten (siehe Anhang). Hierbei wird zwischen Positivbefund, Negativbefund und „nicht erhoben“ beziehungsweise „unbekannt“ unterschieden (52, 53).

Im dritten Schritt werden während des Klinikaufenthaltes alle im Vorfeld der klinischen Diagnose erhobenen Daten (Explorationsfragebogen, Checklisten) vollständig

eingetragen, auf Inkonsistenzen hin überprüft, um diese gegebenenfalls im nächsten Patientengespräch ausräumen zu können (52, 53).

Als vierter Schritt folgt, dass der Patient standardmäßig einen Selbstbeurteilungsbogen (den SF-36) (19) zum allgemeinen Gesundheitszustand ausfüllt, welcher in die Datenbank eingetragen und automatisch ausgewertet wird. Außerdem werden die Ergebnisse der klinischen Diagnostik in der Datenbank registriert. Das betrifft folgende Bereiche: anthropometrische Daten, ethnische Zugehörigkeit, gegebenenfalls HLA-Typisierung und Liquoruntersuchung, PSG-Daten, MSLT-Daten, ESS-Fragebogen, Symptome, Komorbiditäten, Diagnosen. Die Vollständigkeit dieser Daten wird durch die Mechanismen des klinischen Qualitätsmanagements in Hephata kontrolliert, so dass eine Datenzusammenstellung und Eingabe auch nach der Entlassung möglich ist (52, 53).

Der fünfte Schritt besteht aus der Zusammenstellung und Verdattung der therapeutischen Maßnahmen (Medikation, Verhaltenstherapie, andere Therapie, Wiedervorstellungsregelung). Vor der Entlassung wird ein Statusbericht ausgedruckt, der alle bisher erfassten beziehungsweise fehlenden Datenmodule (Explorationsfragebogen, Checklisten, SF-36, klinische Diagnose, therapeutische Maßnahmen) und deren Vollständigkeit aufzeigt. So hat der Arzt die Möglichkeit zur Kontrolle des Datenbestandes und gegebenenfalls zur Nacherhebung.(52, 53)

3.2 Beschreibung der für die Studie relevanten Daten

Zum Vergleich der Patientengruppen mit FM und SM wurden Daten aus folgenden Modulen der Datenbank verwendet: Explorationsfragebogen, Checklisten, klinische Diagnostik.

Dem Explorationsfragebogen wurden zum einen anthropometrische Daten (zum Zeitpunkt des Ausfüllens des Fragebogens), zum anderen Daten bezüglich des Vorhandenseins der Symptome und des Alters bei Beginn der Symptome entnommen.

Aus dem Modul Checklisten wurden Daten zu den Begleiterkrankungen ausgewertet. Polysomnographische Daten und Daten des MSLTs wurden zum Vergleich der beiden Gruppen aus dem Modul klinische Diagnostik herangezogen.

Die PSG-Ableitungen wurden nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin vorgenommen (65). Alle Parameter wurden mittels eines digitalen Polysomnographen registriert. Die visuelle und computergestützte Auswertung der Schlafstadien erfolgte nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (90) sowie mit Hilfe eines speziellen Computerprogramms (1). Ausgewer-

tet wurden folgende Parameter: die Einschlaf latenz, die REM-Latenz, Wach nach Schlafbeginn, die Gesamtschlafzeit und die Schlafeffizienz.

Der MSLT wurde unter standardisierten Bedingungen fünfmal durchgeführt. Verglichen wurden Unterschiede in Einschlaf latenz und Anzahl der SOREMP zwischen dem Kollektiv der FM und dem der SM.

3.3 Statistik

Folgende Merkmale wurden mittels deskriptiver Statistik geeignet zusammengefasst und beschrieben: Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Körpergröße, Body-Mass-Index, Erstmanifestationsalter (Gesamtheit aller Symptome und jedes einzelnen Symptoms), Einschlaf latenz und SOREMP im MSLT sowie Einschlaf latenz, REM-Latenz, Wach nach Schlafbeginn, Gesamtschlafzeit und Schlafeffizienz während der PSG. Die Merkmale wurden durch den Mittelwert als Lagemaß, die Standardabweichung als Streuungsmaß sowie die Angabe der minimalen und maximalen Werte beschrieben. Desweiteren wurden Histiogramme erstellt, um die Struktur der Daten differenzierter darzustellen.

Um die Gruppe der FM und die Gruppe der SM miteinander zu vergleichen, wurde der U-Test von Mann-Whitney (60) verwendet und Streudiagramme erstellt. Der Mann-Whitney-U-Test ist ein Rangtest für unverbundene Stichproben. Die Daten stammen aus zwei Verteilungen, dabei wird keine Normalverteilung vorausgesetzt. Der Test ist für kleine Gruppen mit unterschiedlicher Fallzahl geeignet. Bei Streudiagrammen handelt es sich um zweidimensionale x-y-Diagramme, die den Zusammenhang zweier Merkmale darstellen und beschreiben.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Zur Bearbeitung der Aufgabenstellung wurden Daten von 137 Probanden der Narkolepsiedatenbank entnommen, die im Zeitraum von Juni 2002 bis August 2006 in der Hephata Klinik in Schwalmstadt-Treysa untersucht wurden. In die Studie wurden sowohl Narkolepsiepatienten mit als auch ohne Kataplexien aufgenommen. Alle Probanden erfüllten die Kriterien der internationalen Klassifikation für Schlafstörungen (ICSD-2 von 2005) bezüglich Narkolepsie (65).

Tabelle 4-1 fasst die ausgewerteten Daten des gesamten Kollektivs zusammen. Von den 137 Patienten im Alter zwischen sieben und 78 Jahren waren 64 männlich und 73 weiblich. Abbildung 4-1 zeigt die Verteilung des Lebensalters des gesamten Kollektivs, Abbildung 4-2 zeigt die zugehörige Geschlechtsverteilung. Das gesamte Kollektiv war im Mittel 171,8 cm groß (männlich: 177,7 cm; weiblich 166,5 cm) und 83,7 kg schwer (männlich: 90,5 kg; weiblich 77,7 kg). Der BMI betrug 28,3 kg/m² (männlich: 28,4 kg/m²; weiblich 28,1 kg/m²).

13 Patienten (9,5% des Kollektivs) berichteten über eine positive Familienanamnese. Weiterhin lagen von 70 Patienten HLA-Daten vor, von diesen waren 61 Patienten HLA-positiv und neun Patienten HLA-negativ getestet worden.

Tabelle 4-1: Antropometrische Daten zur Beschreibung des Gesamtkollektivs. Gegeben wird der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD), der minimale (MIN) und der maximale (MAX) Wert, der Standardfehler (SF) und die Gesamtanzahl (N).

	MW	SD	MIN	MAX	SF	N
Alter/Jahre						
Gesamt	38,5	14,7	7	78	1,26	137
Männer	39,6	13,4	7	75	1,68	64
Frauen	37,5	15,8	13	78	1,85	73
Größe/cm						
Gesamt	171,8	10,1	120	195	0,87	136
Männer	177,7	10,1	120	195	1,26	64
Frauen	166,5	6,7	150	182	0,79	72
Gewicht/kg						
Gesamt	83,7	22,4	26	193	1,91	137
Männer	90,5	23,0	26	193	2,88	64
Frauen	77,7	20,1	41	165	2,35	73
BMI/kg m⁻²						
Gesamt	28,3	6,8	18	62	0,58	136
Männer	28,4	6,3	18	62	0,79	64
Frauen	28,1	7,2	18	54	0,84	72

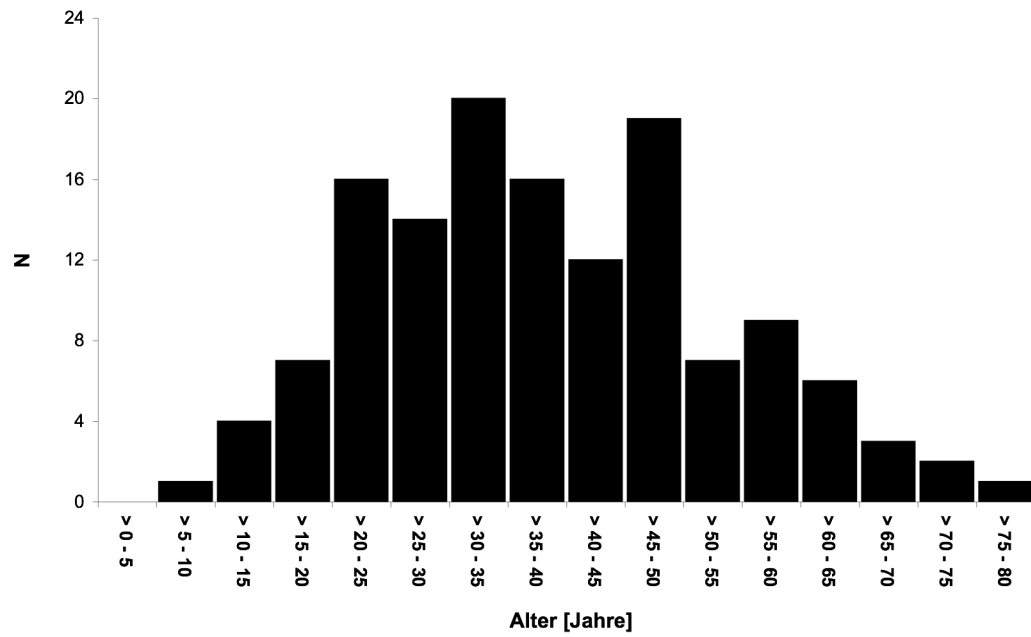


Abbildung 4-1: Verteilung des Lebensalters in Jahren des Gesamtkollektivs.

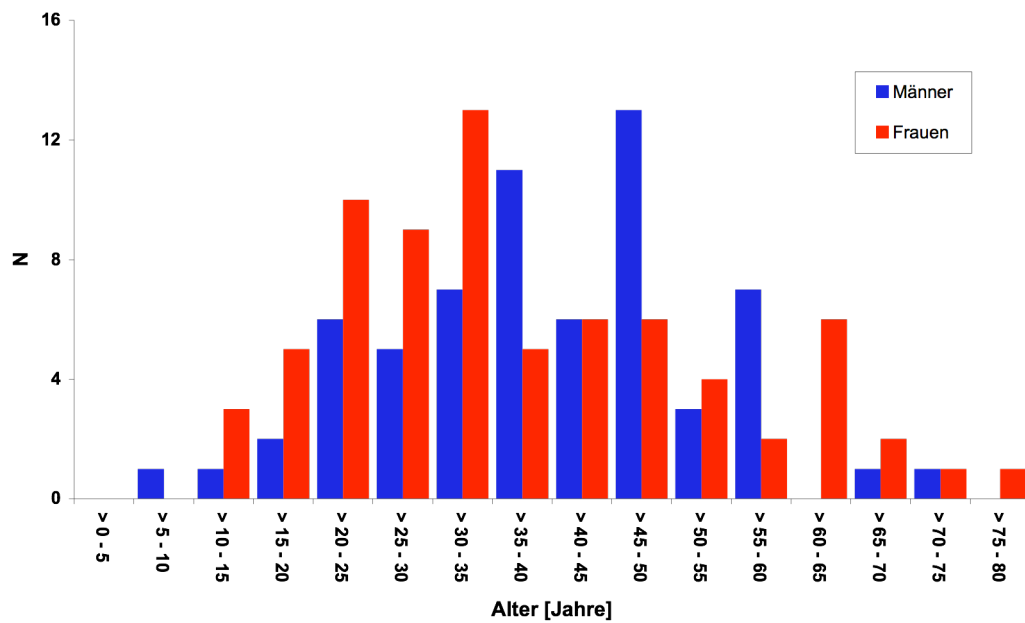


Abbildung 4-2: Verteilung des Lebensalters in Jahren des Gesamtkollektivs nach Geschlechtern aufgeteilt.

Das mittlere Erstmanifestationsalter aller Probanden (beruhend auf Probandenangaben) beträgt 21,8 Jahre. Zur Errechnung dieses Wertes wurde das jeweils zuerst auftretende Symptom jedes einzelnen Patienten zu Grunde gelegt. Bei der Auftragung der Anzahl der Probanden über das Erstmanifestationsalter ergab sich ein bimodaler Kurvenverlauf (siehe Abbildung 4-3).

Die Kurve in Abbildung 4-3 zeigt einen ersten Gipfel zwischen dem fünften und dreißigsten Lebensjahr mit 16,5 Jahren als erstem Maximum und eine zweite sehr viel kleinere Erhebung zwischen dem 35. und dem 45. Lebensjahr mit 40,1 Jahren als zweitem Maximum. Der tiefste Punkt zwischen beiden Peaks liegt zwischen dem 30. und dem 35. Lebensjahr. Als Grenzwert zur Teilung des Kollektivs in eine Gruppe von FM und eine Gruppe von SM wurde das 30. Lebensjahr gewählt. FM sind damit definiert durch Probanden, die zum Zeitpunkt der Erstmanifestation narkoleptischer Symptome null bis inklusive 29 Jahre alt waren. Der vorderhand willkürliche Grenzwert wurde gewählt, da er sich im prospektiven Verlauf relativ konstant verhält.

Tabelle 4-2 fasst die antropometrischen Daten der Subkollektive zusammen.

Das Kollektiv der FM besteht aus 106 Personen, die zum Zeitpunkt der Befragung ein Alter zwischen sieben und 78 Jahren (im Mittel 34,7 Jahre) aufwiesen. Von ihnen sind 46 männlich und 60 weiblich. Die Probanden dieses Kollektivs sind durchschnittlich 171,7 cm groß und 82,5 kg schwer, dabei ergibt sich ein mittlerer BMI

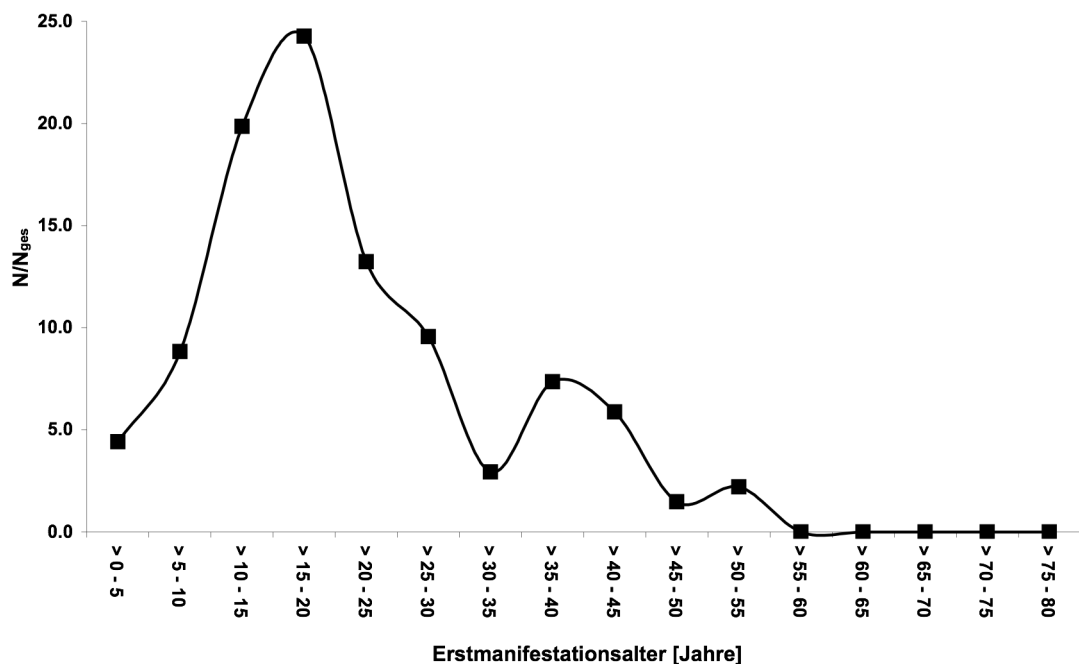


Abbildung 4-3: Verteilung des Erstmanifestationsalters des Gesamtkollektivs ($N_{\text{ges}} = 137$) in relativer Darstellung.

Tabelle 4-2: Antropometrische Daten zur Beschreibung des Gesamtkollektivs und der Kollektive mit FM und mit SM. Gegeben wird der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD), der minimale (MIN) und der maximale (MAX) Wert, der Standardfehler (SF) und die Gesamtanzahl (N).

	MW	SD	MIN	MAX	SF	N
Alter/Jahre						
Gesamt	38,5	14,7	7	78	1,26	137
FM	34,7	14,0	7	78	1,36	106
SM	51,6	8,1	38	71	1,46	31
Größe/cm						
Gesamt	171,8	10,1	120	195	0,87	136
FM	171,7	10,5	120	195	1,02	105
SM	171,9	8,9	150	187	1,60	31
Gewicht/kg						
Gesamt	83,7	22,4	26	193	1,91	137
FM	82,5	21,4	26	165	2,08	106
SM	87,6	25,4	41	193	4,56	31
BMI/kg m⁻²						
Gesamt	28,3	6,8	18	62	0,58	136
FM	27,9	6,6	18	54	0,64	105
SM	29,4	7,4	18	62	1,33	31

von 27,9 kg/m². 47 Probanden mit FM wurden HLA-positiv und fünf HLA-negativ getestet. Außerdem berichteten 12 Probanden über eine positive Familienanamnese, das entspricht 11,3% dieses Kollektivs.

Das zweite Kollektiv, die SM, umfasst Probanden mit einem Erstmanifestationsalter von 30 oder mehr Lebensjahren. Es besteht aus 31 Probanden (18 Männer und 13 Frauen), d.h. 25% des gesamten Kollektivs. Zum Zeitpunkt der Befragung lag das mittlere Alter bei 51,6 Jahren, wobei die Probanden zwischen 38 und 71 Jahre alt sind. Sie sind im Mittel 171,9 cm groß und 87,6 kg schwer, woraus sich ein mittlerer BMI von 29,4 kg/m² errechnet. HLA-positiv wurden 14 Probanden getestet, 4 weitere negativ, von 13 Patienten fehlt die HLA-Typisierung. Ein Patient (3,2%) gab eine positive Familienanamnese an.

Ein Vergleich der BMI-Werte beider Kollektive ergab keinen signifikanten Unterschied.

4.2 Klinische Symptome

Im Folgenden werden die Daten bezüglich der Erstmanifestation der einzelnen Symptome, ihrer Frequenz, im Sinne einer zeitlichen Abfolge, und ihrer Häufigkeit im Gesamtkollektiv wie auch in beiden Subkollektiven nacheinander beschrieben (s.a. Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 sowie Abbildung 9-1 und Abbildung 9-2 im Anhang).

Mit durchschnittlich 23 Jahren manifestiert sich Tagesschläfrigkeit mehrheitlich als erstes Symptom im gesamten Kollektiv. 97,8% der Probanden gaben an unter ihnen zu leiden. Imperative Schlafattacken folgen im Mittel 1,1 Jahre später, sie manifestieren sich mit durchschnittlich 24,1 Jahren und wurden von 93,4% der Probanden berichtet. Nächstes Symptom, das sich 4,2 Jahre nach der Tagesschläfrigkeit also mit durchschnittlichen 27,1 Jahren manifestiert, ist der gestörte Nachtschlaf. Er wurde von 61,3% der Probanden angegeben. Dann folgen hypnagoge Halluzinationen, die sich mit durchschnittlich 27,9 Jahren manifestieren, d.h. 5 Jahre nach dem Auftreten von Tagesschläfrigkeit. Sie traten in diesem Kollektiv in 59,9% auf. 66,4% der Probanden berichteten über automatisches Verhalten, das mit einem durchschnittlichen Alter von 28,2 Jahren auftrat und sich somit 5,3 Jahre nach der Tagesschläfrigkeit manifestiert. Mit einem Abstand von 5,6 Jahren zur Tagesschläfrigkeit und einem durchschnittlichen Manifestationsalter von 28,5 Jahren folgen bei 83,9% der Probanden Kataplexien. Schlafähmungen bilden mit einem gegenüber der Tagesschläfrigkeit um knapp 7 Jahre verzögerten Auftreten den Abschluss. Sie manifestieren sich im gesamten Kollektiv mit durchschnittlich 29,9 Jahren bei 56,9% der Probanden.

Ebenso wie im gesamten Kollektiv stellt auch im Kollektiv mit FM Tagesschläfrigkeit das erste Symptom dar, das durchschnittlich im Alter von 17,7 Jahren bei 98,1% der Probanden auftritt. Imperative Einschlafattacken manifestieren in einem durchschnittlichen Alter von 19,2 Jahren, d.h. durchschnittlich 1,5 Jahren nach Manifestation der Tagesschläfrigkeit. Sie treten bei 94,3% der Probanden mit FM auf. 56,6% der Probanden mit FM sind von gestörtem Nachtschlaf betroffen. Dieser tritt mit durchschnittlich 21,4 Jahren, also 3,6 Jahren nach Beginn der Tagesschläfrigkeit, auf. Nach jeweils knapp 6 Jahren folgen hypnagoge Halluzinationen und automatisches Verhalten der Tagesschläfrigkeit, d.h. diese Symptome manifestieren sich mit 23,6 bzw. 23,7 Jahren, wobei hypnagoge Halluzinationen 61,3% und automatisches Verhalten 67,0% der Probanden mit FM angaben. Kataplexien treten in diesem Kollektiv mit durchschnittlich 23,9 Jahren erst 6,2 Jahre nach der Tagesschläfrigkeit auf.

Tabelle 4-3: Erstmanifestationsalter in Jahren aller Symptome und aller einzelner Symptome sowie ESS-Score für das Gesamtkollektiv und die Kollektive mit FM und mit SM. Gegeben wird der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD), der minimale (MIN) und der maximale (MAX) Wert, der Standardfehler (SF) und die Gesamtanzahl (N_i) sowie die Häufigkeit des Auftretens der Symptome (N_i/N_{ges}) in Prozent.

	MW	SD	N_i	%	MIN	MAX	SF
Alle Symptome							
Gesamt	21,8	12,0	137 ^[a]		0	55	1,03
FM	16,5	6,8	106 ^[a]		0	29	0,66
SM	40,1	7,0	31 ^[a]		30	55	1,25
Tagesschläfrigkeit							
Gesamt	23,0	11,9	134	97,8	3	56	1,03
FM	17,7	6,9	104	98,1	3	38	0,67
SM	41,1	6,7	30	96,8	30	56	1,21
Kataplexien							
Gesamt	28,5	13,4	115	83,9	6	74	1,25
FM	23,9	11,5	87	82,1	6	74	1,23
SM	42,8	7,4	28	90,2	30	60	1,39
Imperative Einschlafneigung							
Gesamt	24,1	11,8	128	93,4	0	55	1,05
FM	19,2	7,5	100	94,3	0	39	0,75
SM	41,7	6,5	28	90,3	30	55	1,23
Gestörter Nachtschlaf							
Gesamt	27,1	13,5	84	61,3	4	53	1,48
FM	21,4	10,9	60	56,6	4	50	1,41
SM	41,5	7,1	24	77,4	30	53	1,45
Halluzinationen							
Gesamt	27,9	13,4	82	59,9	3	64	1,48
FM	23,6	11,0	65	61,3	3	64	1,36
SM	44,6	7,2	17	54,8	34	58	1,74
Schlaflähmungen							
Gesamt	29,9	13,2	78	56,9	6	62	1,49
FM	25,4	11,3	59	55,7	6	62	1,47
SM	43,9	7,5	19	61,3	30	60	1,71
Automatisches Verhalten							
Gesamt	28,2	12,7	91	66,4	7	58	1,34
FM	23,7	10,1	71	67,0	7	55	1,20
SM	44,4	6,5	20	64,5	34	58	1,45
ESS-Score							
Gesamt	17,2	4,3	83	60,6	5	24	0,48
FM	17,5	4,1	66	62,3	7	24	0,51
SM	15,8	5,0	17	54,8	5	24	1,21

^[a] $N_i = N_{\text{ges}}$

82,1% der Probanden sind davon betroffen. Als letztes Symptom manifestieren sich in diesem Kollektiv Schlaflähmungen mit 25,4 Jahren, d.h. 7,7 Jahren nach Erstmanifestation der Tagesschläfrigkeit. Sie sind bei 55,7% der Probanden mit FM zu beobachten (s. Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4).

In Kollektiv mit SM manifestiert sich bei 96,8% der Probanden Tagesschläfrigkeit als erstes Symptom mit einem Alter von durchschnittlich 41,1 Jahren. Im Gegensatz zum Kollektiv mit FM läuft die Symptomentwicklung schneller ab. So folgt der gestörte Nachtschlaf als zweites Symptom der Tagesschläfrigkeit nach 0,4 Jahren mit 41,5 Jahren. Über dieses Symptom berichteten 77,4% der Patienten. Imperative Einschlafattacken manifestieren sich bei Probanden mit SM zirka ein halbes Jahr nach Auftreten der Tagesschläfrigkeit also mit 41,7 Jahren. Von ihnen sind etwa 90,0% der Patienten betroffen. Kataplexien treten bei diesen Patienten mit durchschnittlich 42,8 Jahren, d.h. 1,7 Jahren nach Erstmanifestation der Tagesschläfrigkeit auf. Ebenso wie an imperativen Einschlafattacken leiden hieran etwa 90% der Probanden. Die weiteren Symptome Schlaflähmungen, automatisches Verhalten und hypnagoge Halluzinationen beginnen im Zeitraum von 2,8 bis 3,5 Jahren nach der Manifestation von Tagesschläfrigkeit, genauer gesagt manifestieren sich Schlaflähmungen mit durchschnittlich 43,9 Jahren, automatisches Verhalten mit 44,4 Jahren und hypnagoge Halluzinationen mit 44,6 Jahren. 61,2% Patienten mit SM berichten dabei über Schlaflähmungen, 64,5% über automatisches Verhalten und 54,8% über hypnagoge Halluzinationen (s. Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4).

Der Zeitraum, über den sich die Manifestation der einzelnen Symptome nach Auftreten der Tagesschläfrigkeit erstreckt, ist in der Gruppe der FM deutlich länger als in der Gruppe der SM. So manifestieren sich im Kollektiv der FM Schlaflähmungen als letztes Symptom durchschnittlich 7,7 Jahre nach dem Auftreten der Tagesschläfrigkeit

Tabelle 4-4: Symptomlatenz in Jahren in Bezug auf das Erstsymptom (Tagesschläfrigkeit), errechnet aus den Mittelwerten des Erstmanifestationsalters der einzelnen Symptome (vgl. Tabelle 4-3).

Symptom	Gesamtkollektiv	Kollektiv mit FM	Kollektiv mit SM
Tagesschläfrigkeit	0,0	0,0	0,0
Imperative Einschlafattacken	1,1	1,5	0,6
Gestörter Nachtschlaf	4,2	3,6	0,4
Halluzinationen	5,0	5,9	3,5
Automatisches Verhalten	5,3	6,0	3,2
Kataplexien	5,6	6,2	1,7
Schlaflähmungen	7,0	7,7	2,8

keit. Im Gegensatz dazu stellen hypnagoge Halluzinationen im Kollektiv der SM mit ihrer Manifestation 3,5 Jahre nach dem Beginn von Tagesschläfrigkeit das zuletzt auftretende Symptom dar. Besonders auffällig ist dies auch bei der Manifestation von Kataplexien. Im Kollektiv der FM treten sie durchschnittlich 6,2 Jahre nach der Erstmanifestation von Tagesschläfrigkeit auf, im Kollektiv der SM dagegen schon nach 1,7 Jahren. Größere Standardabweichungen der Erstmanifestation fast aller Symptome außer Tagesschläfrigkeit und imperativer Einschlaffattacken deuten außerdem auf eine höhere Variabilität der Symptommanifestierung im Kollektiv der FM hin (s. a. Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4).

Die Symptome Tagesschläfrigkeit, imperative Einschlafattacken und automatisches Verhalten sind in beiden Kollektiven mit ungefähr gleicher Häufigkeit zu beobachten. Dem gegenüber treten besonders Kataplexien und ein gestörter Nachtschlaf häufiger im Kollektiv der SM auf (s. Tabelle 4-3).

Der ESS-Score betrug im gesamten Kollektiv durchschnittlich 17,2. Im Kollektiv der FM liegt er im Mittel mit 17,5 etwas über dem des Kollektivs der SM, in welchem er durchschnittlich 15,8 beträgt. Dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant ($p = 0,16$) (s. Tabelle 4-3).

4.3 Ergebnisse schlafmedizinischer Untersuchungen

4.3.1 MSLT-Daten

Die Ergebnisse des MSLT sind in Tabelle 4-5 zusammengefasst.

Die Auswertung der Einschlaf latenz im MSLT ergab im Gesamtkollektiv einen Mittelwert von 4,3 Minuten. Das Kollektiv der FM hat mit durchschnittlich 3,9 Minuten eine signifikant kürzere mittlere Einschlaf latenz als das Kollektiv der SM mit 5,7 Minuten ($p = 0,007$) (s. Tabelle 4-5). Aus der Abbildung 4-4 zur mittleren Einschlaf latenz im MSLT wird ersichtlich, dass ca. 80% des gesamten Kollektivs eine Einschlaf latenz kleiner sechs Minuten beträgt. Bei weiteren 12% liegt die Einschlaf latenz zwischen sieben und neun Minuten. Die Probanden des Kollektivs mit FM weisen zu 85% eine Einschlaf latenz kleiner sechs Minuten auf. Fünf Prozent haben eine Einschlaf latenz zwischen sieben und neun Minuten. Bei ca. 50% der Probanden mit SM zeigt sich eine Einschlaf latenz kleiner sechs Minuten. Bei weiteren 30% beträgt sie zwischen sieben und neun Minuten. (s.a. Abbildung 9-3 im Anhang).

Die durchschnittliche Anzahl der SOREMP im MSLT beträgt im gesamten Kollektiv 2,8 pro Patient (s. Tabelle 4-5), im Kollektiv der FM 3,0 pro Patient und im Kollektiv der SM 2,1 pro Patient. Dieser Unterschied mit $p = 0,043$ ist aufgrund der geringen

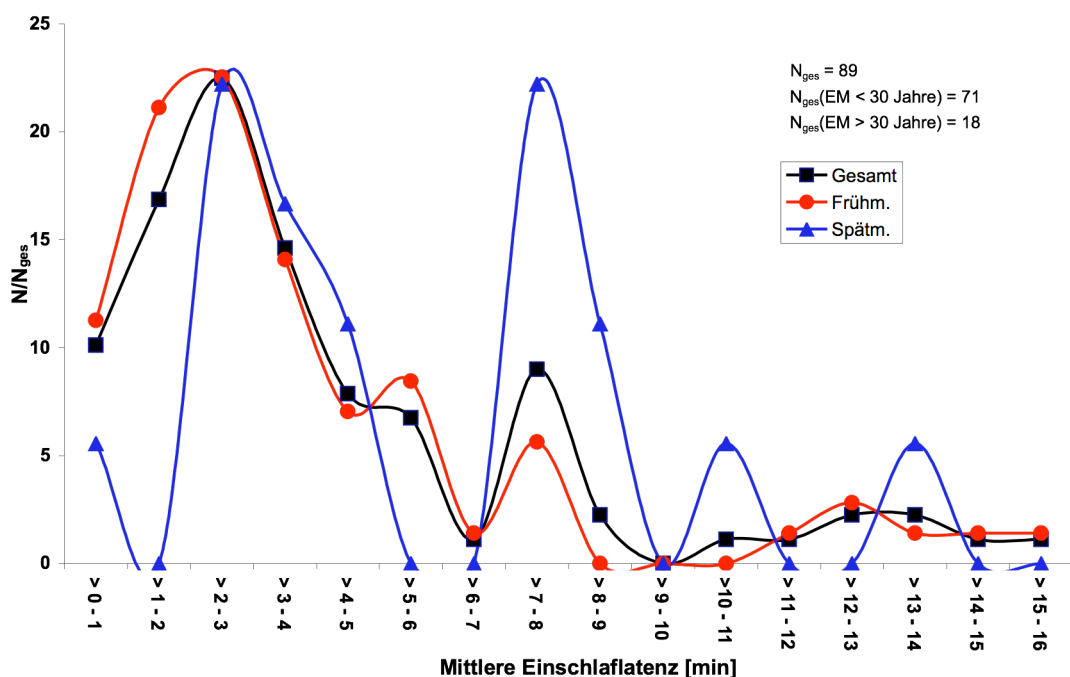


Abbildung 4-4: Verteilung der Mittleren Einschlaf latenz während des MSLT in Minuten im Gesamtkollektiv, im Kollektiv der FM bzw. der SM in relativer Darstellung (in Prozent).

Probandenzahl statistisch nicht signifikant, zeigt aber eine Tendenz auf. Die Abbildung 9-4 zum Parameter SOREMP befindet sich im Anhang.

4.3.2 PSG-Daten

Die statistische Auswertung der PSG-Daten erbrachte unter Berücksichtigung der Gruppengröße einige tendenzielle Unterschiede zwischen beiden Kollektiven (s. Tabelle 4-5).

Die Gesamtschlafzeit im gesamten Kollektiv beträgt durchschnittlich 346,1 Minuten. Sie unterscheidet sich zwischen dem Kollektiv mit FM (349,2 Minuten) und dem Kollektiv mit SM (335,5 Minuten) nicht signifikant ($p = 0,138$).

Die Wachzeit nach Schlafbeginn betrug im gesamten Kollektiv 52,6 Minuten, im Kollektiv mit FM 48,5. (s. Abbildung 4-6 und Abbildung 9-6 im Anhang) und im Kollektiv der SM 66,7 Minuten. Dabei ergibt sich mit $p = 0,045$ ein tendenzieller Unterschied. Die Abbildung 4-6 zeigt, dass eine Wachzeit nach Schlafbeginn von maximal 80 Minuten bei 80% der Probanden im gesamten Kollektiv, bei 80% der Probanden mit FM und bei 65% der Probanden mit SM zu beobachten war. Im Vergleich zwischen Probanden mit FM und SM fällt besonders auf, dass 30% der Probanden mit FM eine mit maximal 20 Minuten sehr geringe Wachzeit aufweisen dies aber nur für 5% der Probanden mit SM zu trifft. Bei 14,3% der Probanden mit SM beträgt die Wachzeit nach Schlafbeginn zwischen 100 und 120 Minuten bei weiteren 9,5% bzw. 5% beträgt sie zwischen 140 und 160 Minuten bzw. zwischen 160 und 180 Minuten.

Tabelle 4-5: MSLT- und PSG-Daten des Gesamtkollektivs und der Kollektive mit FM und mit SM. Gegeben wird der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD), der minimale (MIN) und der maximale (MAX) Wert, der Standardfehler (SF) und die Gesamtanzahl (N).

Multipler Schlaf-Latenz-Test						
	MW	SD	N	MIN	MAX	SF
Schlaflatenz/Minuten						
Gesamt	4,3	3,5	90	1	16	0,37
FM	3,9	3,4	72	1	16	0,40
SM	5,7	3,3	18	1	14	0,78
SOREMP/Anzahl						
Gesamt	2,8	1,6	91	0	5	0,17
FM	3,0	1,6	73	0	5	0,19
SM	2,1	1,6	18	0	5	0,37
Polysomnographie						
	MW	SD	N	MIN	MAX	SF
Gesamtschlafzeit/Minuten						
Gesamt	346,1	64,7	94	96	442	6,68
FM	349,2	66,9	73	96	442	7,82
SM	335,5	56,9	21	154	412	12,41
Wach nach Schlafbeginn/Minuten						
Gesamt	52,6	46,0	92	0	204	4,80
FM	48,5	46,1	71	0	204	5,47
SM	66,7	44,1	21	20	162	9,62
Schlaflatenz/Minuten						
Gesamt	11,4	15,6	98	0	88	1,57
FM	12,1	16,6	77	0	88	1,89
SM	9,1	10,9	21	0	40	2,38
Schlafeffizienz/%						
Gesamt	83,8	11,9	97	47	99	1,21
FM	84,4	12,5	76	47	99	1,43
SM	81,7	9,8	21	59	92	2,13
REM-Latenz/Minuten						
Gesamt	81,9	89,8	96	0	383	9,17
FM	78,7	90,1	76	0	383	10,33
SM	93,9	90,2	20	0	367	20,17

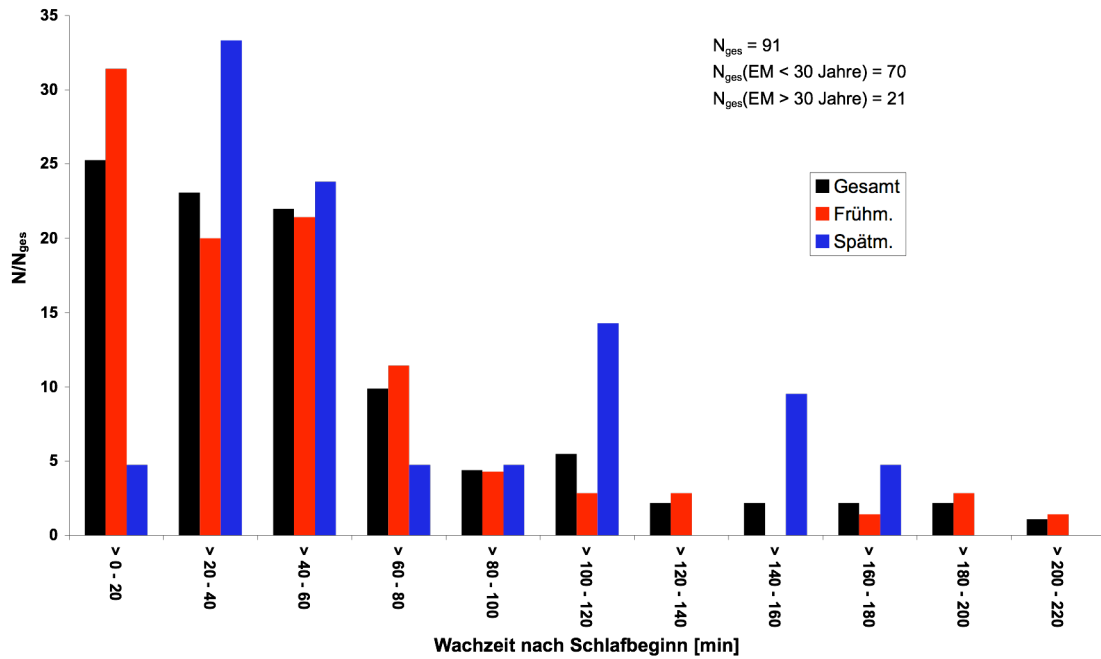


Abbildung 4-6: Verteilung der Dauer des polysomnographischen Parameters Wachzeit nach Schlafbeginn in Minuten im Gesamtkollektiv, im Kollektiv der FM bzw. der SM in relativer Darstellung.

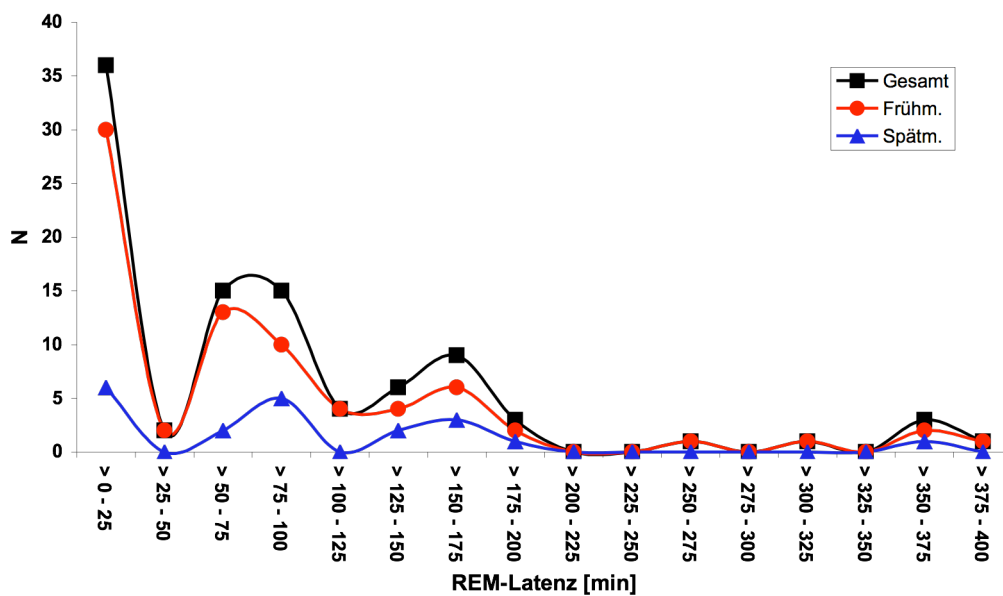


Abbildung 4-5: Verteilung der REM-Latenz während der Polysomnographie in Minuten im Gesamtkollektiv, im Kollektiv der FM bzw. der SM in absoluter Darstellung.

Die durchschnittliche Schlaflatenz während der PSG betrug im gesamten Kollektiv 11,4 Minuten, im Kollektiv mit FM 21,1 Minuten und im Kollektiv mit SM 9,1 Minuten. Mit $p = 0,435$ ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied.

Ebenso konnte mit einem p -Wert von 0,1 auch bei der Schlafeffizienz kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Schlafeffizienz stellt sich dabei im Kollektiv der FM mit 84,4% und im Kollektiv der SM mit 81,7% dar. Im gesamten Kollektiv betrug sie 83,8%.

Als weiterer Parameter der PSG wurde die REM-Latenz ausgewertet. Sie betrug im gesamten Kollektiv 81,9 Minuten, im Kollektiv mit FM 78,7 Minuten und im Kollektiv mit SM 93,9 Minuten. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich mit $p = 0,334$ nicht. In der Abbildung 4-5 zur REM-Latenz während der PSG erkennt man sowohl für das gesamte Kollektiv als auch für beide Subkollektive einen trimodalen Kurvenverlauf mit einem ersten Maximum während der ersten 25 Minuten und zwei darauf folgenden Maxima zwischen der 50. und 100. Minute bzw. 125. und 175. Minute (s.a. Abbildung 9-5 im Anhang).

4.4 Komorbiditäten

Die Narkolepsiepatienten wurden nach Komorbiditäten befragt, welche mittels Checklisten dokumentiert und in die Datenbank eingegeben werden. Aus Tabelle 4-6 sind die Häufigkeiten von einzelnen komorbiden Erkrankungen für das gesamte Kollektiv ebenso wie für die Kollektive der FM und SM zu sehen. Dabei wurden aufgrund der sehr unterschiedlichen Gruppengröße der Untergruppen bei insgesamt kleiner Fallzahl wie auch aufgrund der unterschiedlichen Altersstruktur in den Untergruppen auf eine weitere statistische Analyse verzichtet.

Die im gesamten Kollektiv fünf häufigsten Komorbiditäten sind Adipositas (33,6%), Albträume (33,6%), Sprechen im Schlaf (28,5%), Kopfschmerzen (22,1%) und Hypertonie (19,7%). Die fünf häufigsten Komorbiditäten im Kollektiv mit FM sind Albträume (34,9%), Adipositas (32,1%), Sprechen im Schlaf (29,3%), Kopfschmerzen (19,1%), Depressionen (16,2%). Im Kollektiv mit SM sind Hypertonie (41,9%), Adipositas (38,7%), SBAS/OSAS (32,3%), Kopfschmerzen (32,3%) und Albträume (29,0%) die fünf häufigste Komorbiditäten.

Tabelle 4-6: Erfragte Komorbiditäten für das Gesamtkollektiv und die Kollektive mit FM und mit SM. Gegeben wird die Gesamtanzahl betroffener Patienten (N_i), die Gesamtzahl der auf die betreffende Komorbidität Befragten (N_{ges}) sowie die Häufigkeit des Auftretens der Komorbidität (N_i/N_{ges}) in Prozent.

	Gesamt			FM			SM		
	N_i	N_{ges}	%	N_i	N_{ges}	%	N_i	N_{ges}	%
Parasomnien									
Schlafwandeln	16	136	11,8	12	101	11,9	3	35	11,4
Pavor Nocturnus	3	136	2,2	3	105	2,9	0	31	0,0
Sprechen im Schlaf	39	137	28,5	31	106	29,3	8	31	25,8
Schlaftrunkenheit	18	137	13,1	16	106	15,1	2	31	6,5
Alpträume	46	137	33,6	37	106	34,9	9	31	29,0
RBD	15	137	11,0	13	106	12,3	2	31	6,5
Bruxismus	12	137	8,8	10	106	9,4	2	31	6,5
Enuresis Nocturna	2	137	1,5	1	106	0,9	1	31	3,2
Schlafbezogene Atmungsstörungen									
SBAS/OSAS	22	137	16,1	12	106	11,3	10	31	32,3
Schlafbezogene Bewegungsstörungen									
PLMD	13	136	9,6	9	105	8,6	4	31	12,9
RLS	5	136	3,7	4	105	3,8	1	31	3,2
Internistische Erkrankungen									
Adipositas	46	137	33,6	34	106	32,1	12	31	38,7
Herzrhythmusstörung	6	137	4,4	6	106	5,7	0	31	0,0
Hypertonie	27	137	19,7	14	106	13,2	13	31	41,9
Diabetes	9	137	6,6	3	106	2,8	6	31	19,4
Hyperthyreose	4	136	2,9	1	106	0,9	3	30	10,0
Hypothyreose	9	135	6,7	8	105	7,6	1	30	3,3
Asthma/chronische Bronchitis	15	135	11,1	11	105	10,5	4	30	13,3
Neurologische Erkrankungen									
Kopfschmerzen	30	136	22,1	20	105	19,1	10	31	32,3
Epilepsie	1	134	0,8	1	104	1,0	0	30	0,0
Hyperkinetisches Syndrom	1	136	0,7	1	105	1,0	0	31	0,0
Psychiatrische Erkrankungen									
Depression	22	136	16,2	17	105	16,2	5	31	16,1
Psychose/Angststörung	6	136	4,4	6	105	5,7	0	31	0,0

4.4.1 Parasomnien

Die häufigsten Parasomnien sind Albträume (33,6%) und Sprechen im Schlaf (28,5%), gefolgt von Schlaftrunkenheit (13,1%), Schlafwandeln (11,8%) und RBD (11,0%). Beim Vergleich der beiden Kollektive hatten FM häufiger Parasomnien als SM.

So erkrankten 34,9% der FM an Albträumen versus 29,0% bei den Probanden mit SM. Sprechen im Schlaf trat bei 29,3% der Patienten mit FM und nur bei 25,8% der SM auf. Schlaftrunkenheit findet man bei 15,1% der FM hingegen nur bei 6,5% der SM. Schlafwandeln mit 11,8% die vierthäufigste Parasomnie zeigt hingegen eine ausgeglichene Verteilung (11,9% bei den FM versus 11,4% bei den SM). Deutlich unterschiedliche Zahlen findet man wiederum für RBD (12,3 % bei FM versus 6,5% bei SM).

4.4.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Im Gesamtkollektiv erkrankten 16,1% der Probanden an SBAS/OSAS (Schlafbezogene Atmungsstörungen/obstruktives Schlafapnoe Syndrom). Die Verteilung in den Subgruppen stellt sich folgendermaßen dar: 11,3% der FM und 32,3% der SM sind von SBAS/OSAS betroffen. SBAS/OSAS treten häufiger in der Gruppe mit SM auf.

4.4.3 Schlafbezogene Bewegungsstörungen

Im gesamten Kollektiv wird PMLD (Periodic leg movement in sleep) bei 9,6% der Probanden beobachtet. Es tritt häufiger in der Gruppe mit SM (12,1%) als in der Gruppe mit FM (8,6%) auf. Das RLS (restless legs syndrome) tritt mit 3,8% in der Gruppe der FM und mit 3,2% in der Gruppe der SM in beiden Subkollektiven etwa gleich häufig auf. Im Gesamtkollektiv ist es mit einer Häufigkeit von 3,9% zu beobachten.

4.4.4 Internistische Erkrankungen

Die häufigsten internistischen Erkrankungen im Gesamtkollektiv sind Adipositas (33,6%), Hypertonie (19,7%) und Asthma/chronische Bronchitis (11,1%). Sowohl Adipositas (32,1% bei FM versus 38,7% bei SM) als auch Hypertonie (13,2% bei FM versus 41,9% bei SM) und Asthma/chronische Bronchitis (10,5% bei FM versus 13,3% bei SM) treten häufiger im Kollektiv der SM als im Kollektiv der FM auf. 6,6% des gesamten Kollektivs leidet an Diabetes. Im Kollektiv mit FM sind 2,8% der Probanden und im Kollektiv mit SM 19,4% der Probanden von Diabetes betroffen.

4.4.5 Neurologische Erkrankungen

Kopfschmerzen sind die häufigste komorbide neurologische Erkrankung (Gesamtkollektiv 22,1%). In der Gruppe der SM sind 32,3% der Probanden von Kopfschmerzen betroffen, in der Gruppe der FM hingegen nur 19,1% der Probanden. Die Probanden mit SM leiden also deutlich häufiger an Kopfschmerzen als die mit FM.

4.4.6 Psychiatrische Erkrankungen

Als psychiatrischen Erkrankungen stehen Depressionen im Vordergrund. Sie treten im gesamten Kollektiv bei 16,2% der Probanden auf. Im Vergleich der Subgruppen zeigt sich eine ausgeglichene Verteilung. So sind 16,2% der Probanden mit FM und 16,1% der Probanden mit SM von Depressionen betroffen.

5 Diskussion

5.1 Kollektivgröße und -struktur

In dieser Arbeit, welche sich nach vorangegangenen Studien von Mayer et al. (66) und Dauvilliers et al. (28) erneut mit dem Thema des Manifestationsalters der Narkolepsie auseinandersetzt, konnte die bimodale Verteilung der Erstmanifestation narkoleptischer Symptome bestätigt werden. Schon in den Studien von Mayer et al. (66) und von Dauvilliers et al. (28) wurden sowohl in einem deutschen (retrospektiv, 106 Probanden) als auch in einem frankokanadischen (prospektiv, 519 Probanden) Kollektiv vergleichbare Daten erhoben. Obwohl der Mittelwert des Erstmanifestationsalters in dem aktuellem Kollektiv mit 21,8 Jahren unter dem der vorangegangenen liegt (Mayer et al.: 22,9 Jahre (66) und Dauvilliers et al.: 23,4 beziehungsweise 24,4 Jahre (28)) ist die gesamte Kurve des Erstmanifestationsalters um 2 – 3 Jahre zu späterer Erstmanifestation hin verschoben, wodurch auch die Altersgrenze zwischen dem „frühen“ und dem „späten“ Kollektiv von 27 Jahren (Mayer et al. (66) und Dauvilliers et al. (28)) auf 30 Jahre verlegt wurde. Wie eingangs beschrieben wurden die Probanden im Rahmen des Explorationsfragebogens auch nach dem erstmaligen Auftreten der einzelnen narkolepsiespezifischen Symptome befragt. Die Erinnerung an den genauen Zeitpunkt des Beginns des ersten bzw. der ersten Symptome fällt vielen Narkolepsiepatienten schwer. Ein schleichender Symptombeginn und ein großer Zeitabstand zwischen Krankheitsbeginn und Befragung können Gründe dafür sein. Häufig wird der Zeitpunkt der Krankheitsverschlechterung besser erinnert, dass heißt, wenn die Symptome stärker, häufiger bzw. klinisch relevant werden. Aus diesen Gründen kann es zu Ungenauigkeiten in der Angabe des Erstmanifestationsalters kommen. Gerade aus dem genannten Grund und wegen der geringen Zahl von Patienten ist die Übereinstimmung überraschend gut und spricht für ihre Validität.

Im weiteren Vergleich mit den zwei vorangegangenen Studien ergaben sich Ähnlichkeiten in der Struktur der Kollektive hinsichtlich der Größe der Subgruppen und deren mittleren Alters. Sowohl in den vorangegangenen Studien von Mayer et al. (66) und Dauvilliers et al. (28), wie auch in der eigenen Studie war die Subgruppe der FM etwa dreifach so groß wie jene der SM. Das mittlere Lebensalter der FM war mit 34,7 Jahren im Gegensatz zu 51,6 Jahren im Kollektiv der SM deutlich geringer. In der Studie von Mayer et al. stellte sich dieser Sachverhalt ebenso dar (33,5 Jahren bei FM

versus 45,5 Jahren bei SM) (66). Dauvilliers et al. machten dazu in ihrer Veröffentlichung keine Angaben (28).

Desweiteren zeigte sich in der aktuellen Studie wie auch in der Studie von Dauvilliers et al. (28) eine deutlich unterschiedliche Verteilung der Fälle mit positiver Familienanamnese bezüglich Narkolepsie. Interessanterweise weist RLS ebenso wie Narkolepsie eine bimodale Verteilung des Erstmanifestationsalters auf, dabei konnte bzgl. RLS den Fällen mit FM eine familiäre und denen mit SM eine sekundäre Komponente zugeordnet werden (115).

Zwar fallen in der eigenen Studie auch bei Narkolepsiepatienten mit FM vermehrt Fälle mit positiver Familiengeschichte auf, ein eindeutiger Zusammenhang konnte aber auf Grund der kleinen Probandenzahl nicht hergestellt werden. In der Studie von Dauvilliers et al. hingegen konnte ein signifikanter Unterschied zwischen positiver Familiengeschichte bei FM und solcher bei SM festgestellt werden (28). Dauvilliers et al. berichtet über 29 FM (8,4%) und 3 SM (1,7%) mit einer positiven Familienanamnese. Im Vergleich dazu gaben in der vorliegenden Studie 12 Probanden mit FM (11,3%) und 1 Proband mit SM (3,2%) eine positive Familienanamnese an.

Zu den HLA-Ergebnissen konnten keine Vergleichsdaten bezüglich Unterschieden zwischen FM und SM in der Literatur gefunden werden. In die Datenbank werden sie erst seit 2002 aufgenommen und seitdem kontinuierlich erhoben, woraus sich die verhältnismäßig geringe Fallzahl erklärt. Aufgrund der geringen Fallzahl wäre eine Interpretation verfrüht und wurde daher hier nicht vorgenommen.

Einfluss der Größe des Kollektivs auf die Ergebnisse

Mit einer Größe von 137 Probanden stellt das Kollektiv dieser Studie ein im Vergleich zu anderen Kollektiven von Narkolepsiepatienten mittelgroßes dar. Die Zahl der Probanden rangiert dabei zwischen ca. 50 (63), (104), (32) und 500 (28). Größere Kollektive werden nur entweder von sehr großen Zentren oder in Kooperationen wie z.B. der frankokanadischen um Dauvilliers et al. (28) erreicht. Aus der Sicht der Statistik bleibt ein Kollektiv dieser Größe freilich ein kleines. Auch die Tatsache, dass das Unterscheidungskriterium „Erstmanifestationsalter“ zu einer weiteren Aufteilung des Gesamtkollektives in zwei unterschiedlich große Subkollektive führte, die sich noch dazu in ihrer Altersstruktur deutlich unterscheiden, erleichterte die nachfolgende statistische Auswertung nicht. Diese bleibt daher, vor allen Dingen wegen des schwer zu kontrollierenden Alterseinflusses, vorwiegend beschreibend. Dieser Einfluss des Alters lässt sich am besten durch eine Längsschnittstudie kontrollieren. Es sei darauf hingewiesen, dass es auch in Vergleichsliteratur an longitudinalem Datenmate-

rial mangelt. Wie schon erwähnt soll diese Arbeit dazu beitragen, eine Grundlage für longitudinales Datenmaterial zu schaffen, in dem sie den Basisdatensatz zu einem Deutschen Narkolepsieregisters bereitstellt. Weiterhin wäre der Aufbau und die Mitführung einer gesunden aber HLA-positiven Kontrollgruppe, wie sie Longstreth vorschlägt, wünschenswert, um einen weiteren Faktor kontrollieren zu können (58).

5.2 Klinische Symptome

Im vorangegangenen Abschnitt wurde die Reproduktion des zweigipfeligen Kurvenverlaufs aller Symptome bei Erstmanifestation diskutiert. Neben der Erstmanifestation der einzelnen Symptome wurde auch deren Häufigkeit und zeitliche Abfolge in beiden Kollektiven verglichen.

Tagesschläfrigkeit erwies sich dabei in beiden Kollektiven als Symptom mit dem frühesten Erstmanifestationsalter. Dies stellte sich in der retrospektiven Studie von Mayer et al. ebenso dar, wo Tagesschläfrigkeit signifikant früher im Kollektiv mit FM auftrat als im Kollektiv mit SM (66). Dauvilliers et al. gab für 239 seiner Patienten ebenfalls eine Symptomverzögerung von 5,2 Jahren zwischen Tagesschläfrigkeit und Kataplexien an, unterschied dabei jedoch nicht zwischen FM und SM (28).

Der Zeitraum, über den sich die Manifestation der einzelnen Symptome nach Auftreten der Tagesschläfrigkeit erstreckt, ist im Kollektiv der FM deutlich länger als im Kollektiv der SM. So manifestieren sich im Kollektiv der FM Schlafstörungen als letztes Symptom durchschnittlich 7,7 Jahre nach dem Auftreten der Tagesschläfrigkeit. Im Gegensatz dazu stellen hypnagoge Halluzinationen im Kollektiv der SM mit ihrer Manifestation 3,5 Jahre nach dem Beginn von Tagesschläfrigkeit das zuletzt auftretende Symptom dar. Besonders auffällig ist dies bei der Manifestation von Kataplexien. Im Kollektiv der FM treten sie durchschnittlich 6,2 Jahre nach der Erstmanifestation von Tagesschläfrigkeit auf, im Kollektiv der SM dagegen schon nach 1,7 Jahren. Auch in der retrospektiven Studie von Mayer et al. wurde eine schnellere Entwicklung der Symptome im Kollektiv der SM beobachtet als im Kollektiv der FM (66). Größere Standardabweichungen der Erstmanifestation fast aller Symptome außer Tagesschläfrigkeit und imperativer Einschlaffattacken deuten außerdem auf eine höhere Variabilität der Symptommanifestierung im Kollektiv der FM hin. Sowohl der längere Zeitraum der Symptomentwicklung als auch die höhere Variabilität der Symptommanifestierung könnten Hinweise auf einen langsameren Untergang der Orexinproduzierenden Neurone im Kollektiv der FM sein.

Die Symptome Tagesschläfrigkeit, imperative Einschlafattacken und automatisches Verhalten sind in beiden Kollektiven mit ungefähr gleicher Häufigkeit zu beobachten. Demgegenüber treten besonders Kataplexien und ein gestörter Nachtschlaf häufiger im Kollektiv der SM auf. Dauvilliers et al. verglich in seiner Studie die Häufigkeit von hypnagogen Halluzinationen und Schlaflähmungen im Kollektiv mit FM gegenüber dem mit SM und konnte keinen signifikanten Unterschied feststellen (28). Grund hierfür könnte der im Kollektiv mit FM lange Zeitraum der Symptommantifizierung sein, der zum Zeitpunkt der Befragung noch nicht abgeschlossen war.

Vergleicht man Häufigkeitsangaben der einzelnen Symptome der beiden Subkollektive mit Angaben aus der Literatur für Narkolepsie allgemein, lassen sich folgende Sachverhalte feststellen. Tagesschläfrigkeit tritt bei Narkolepsiepatienten im Allgemeinen mit einer Häufigkeit von 95% auf (65), was sich in dieser Studie gleichermaßen in beiden Kollektiven so darstellt. Kataplexien kommen mit 82,1% im Kollektiv der FM weniger häufig vor, als sonst (90%) bei Narkolepsiepatienten üblich ist (65). Ein Grund dafür könnte sein, dass in diesem Kollektiv mit seinem langen Zeitraum der Symptomentwicklung ebendiese bei noch nicht allen Patienten abgeschlossen ist und dass diese Patienten relativ früh zur Diagnostik kamen. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten des Kollektivs mit FM, die jetzt noch nicht an Kataplexien leiden, diese in Zukunft noch entwickeln werden. Eine solche Frage kann im Rahmen dieser Querschnittsstudie nicht beantwortet werden, dazu wäre longitudinales Datenmaterial nötig. Die Häufigkeit der Kataplexien im Kollektiv der SM entspricht den Angaben in der Literatur. Hypnagoge Halluzinationen und Schlaflähmungen werden jeweils mit 40-50% angegeben (65). In dieser Studie finden sich demgegenüber einerseits häufiger Schlaflähmungen im Kollektiv der SM und andererseits häufiger hypnagoge Halluzinationen im Kollektiv der FM. Gestörter Nachtschlaf wird ebenso wie Schlaflähmungen und hypnagoge Halluzinationen mit einer Häufigkeit von 40-50% in der Literatur angegeben (65), dies lässt sich im Kollektiv mit FM auch so bestätigen. Im Kollektiv mit SM hingegen findet sich für gestörten Nachtschlaf mit 77,4% ein deutlich erhöhter Wert. Zum einen könnte dies durch das höhere Alter und die in diesem Kollektiv häufiger auftretenden schlafbezogenen Atmungsstörungen zu erklären sein, zum anderen kann ein Einfluss durch die geringe Kollektivgröße nicht ausgeschlossen werden. Die in der Literatur für automatisches Verhalten angegebene Häufigkeit von 20% (65) wird in beiden Kollektiven um gut das Dreifache übertroffen. In einer Studie, die sich unter anderem mit dem altersbedingten Einfluss auf die Entwicklung der klinischen Symptome befasst, konnten kei-

ne signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens einzelner klinischer Symptome zwischen einzelnen Altersgruppen festgestellt werden (79).

Ein Vergleich des ESS-Scores zwischen beiden Kollektiven erbrachte keinen signifikanten Unterschied, dies bestätigt die Ergebnisse von Dauvilliers et al. (28), der ebenfalls keinen signifikanten Unterschied des ESS-Scores zwischen dem Kollektiv mit FM und dem mit SM feststellen konnte. In einer weiteren Studie, die sich mit dem Einfluss des Alters auf das Erscheinungsbild der Narkolepsie beschäftigt, fand man bei Narkolepsiepatienten mit einem Alter zwischen 45 und 59 Jahren keinen signifikant höheren ESS-Score als bei jüngeren Patienten (79).

Ob die beobachteten Unterschiede in Häufigkeit und zeitlicher Abfolge der narkoleptischen Symptome in den zwei Kollektiven ausschließlich auf zwei verschiedene Typen der Narkolepsie zurückzuführen sind oder ob sie auch vom Alter der Patienten abhängen, kann nicht abschließend geklärt werden. Hierzu wäre eine Längsschnittstudie nötig. Auch die vorhandenen Literaturquellen geben keine einheitliche Auskunft über die Abhängigkeit narkoleptischer Symptome vom Alter der Patienten (27, 34, 97). Einige Studien berichten über keine nennenswerten Unterschiede zwischen jungen und alten Narkolepsiepatienten (34), andere wiederum berichten über mildere Symptome bei älteren Patienten, die eine Diagnosestellung erschweren bzw. verzögern (27, 97). Vor allen Dingen fanden einige Studien eine weniger stark ausgeprägte Tagesschläfrigkeit bei älteren Patienten (27, 55).

In einer klinischen Studie wie dieser baut die Sammlung der Daten über die Entwicklung der klinischen Symptome sehr stark auf der Gedächtnisleistung der einzelnen Patienten auf. Häufig wird es für die Patienten zunehmend schwieriger sich an den konkreten Zeitpunkt zu erinnern, an dem die Symptome zum ersten Mal auftraten, je weiter dieser zeitlich zurückliegt. Dadurch kann es zu Ungenauigkeiten beim Erinnern bzw. Berichten über die genaue Reihenfolge des Erscheinens der einzelnen Symptome kommen. Um solche Ungenauigkeiten zu vermeiden, sind longitudinale Daten, wie sie im Rahmen der Erstellung eines deutschen Narkolepsieregisters angestrebt werden, notwendig. Eine weitere Rolle spielt dann natürlich auch die Länge des Zeitraumes zwischen dem ersten Auftreten der Symptome und der Diagnosestellung, den es zu verkürzen gilt.

5.3 Schlafmedizinische Daten

5.3.1 MSLT-Daten

Die Auswertung der MSLT-Daten erbrachte, dass das Kollektiv der FM eine signifikant kürzere Einschlaf latenz aufweist als das Kollektiv der SM. Die Anzahl von SOREMP während des MSLT sind mit $p = 0,043$ aufgrund der insgesamt relativ kleinen Probandenzahl, der ungleich großen Subgruppen und deren unterschiedlicher Altersstruktur tendenziell unterschiedlich. Diese Ergebnisse bestätigen jene von Dauvilliers et al. (28). In seiner Studie, die sich ebenfalls mit FM und SM bei Narkolepsiepatienten beschäftigte, zeigte sich im Kollektiv der FM signifikant kürzere Einschlaf latenz im Gegensatz zum Kollektiv der SM. In Bezug auf die Anzahl SOREMP im MSLT ergab sich kein signifikanter Unterschied. Einmal mehr stellt sich hier die Frage nach der Altersabhängigkeit dieser Daten. In einer Studie, die sich mit dem Einfluss des Alters auf die MSLT-Ergebnisse bei Narkolepsie-Kataplexiepatienten beschäftigte, beobachteten Dauvilliers et al. einerseits eine progressive Abnahme bei der Anzahl der SOREMP und andererseits eine progressive Zunahme der mittleren Einschlaf latenz mit dem Alter (27). Weiterhin wurde in dieser Studie diskutiert, inwiefern die Länge der Erkrankung, also die Gewöhnung an ihre Symptome und die Medikation bzw. ein veränderter Umgang mit Symptomen und Medikation Einfluss auf den MSLT haben könnten. Allerdings schränken die Autoren ein, dass die Länge der Erkrankung nicht alle altersbezogenen Veränderungen in dieser Studie erklären kann. Somit bleibt offen, ob neben Länge der Erkrankung und Alter des Patienten nicht auch das Erstmanifestationsalter des Patienten einen Einfluss auf die Krankheitsausprägung hat. Die Abhängigkeit von Alter und Einschlaf latenz bzw. Anzahl der SOREMP im MSLT in der Normalbevölkerung wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Einige Studien, aber nicht alle, stellen eine Abhängigkeit zwischen Alter und MSLT-Daten fest (14, 21, 44). Dabei ist zu bedenken, dass der MSLT auch durch andere Schlafstörungen z.B. schlafbezogener Atmungsstörungen, sowie Geschlecht beeinflusst wird (23, 73, 103). Laut dieser Studien muss man davon ausgehen, dass die hohe Prävalenz von zwei oder mehr SOREMP im MSLT sich nicht nur auf Narkolepsiepatienten und Patienten mit anderen Schlafstörungen beschränkt sondern auch in der Normalbevölkerung vorkommt und es daher fraglich ist, ob zwei oder mehr SOREMP auch weiterhin als pathognomonisch für Narkolepsie gelten dürfen. Da in der eigenen Studie im Kollektiv der SM schlafbezogene Atmungsstörungen prozentual häufiger auftreten als im Kollektiv der FM, wäre es möglich, dass

die Anzahl der SOREMP in diesem Kollektiv auch von deren Komorbiditäten beeinflusst wird. Darüber hinaus sind die signifikanten Unterschiede der SOREMP und Einschlaf latenzen so gering, dass sie weiterhin hochpathologisch bleiben und somit für die Befindlichkeit der Patienten keine größere Rolle spielen dürften.

5.3.2 PSG-Daten

Vergleichsdaten speziell zu PSG-Daten von Narkolepsiepatienten mit FM und SM konnten in der Literatur nicht gefunden werden, jedoch ist ein Vergleich mit PSG-Daten anderer Kollektive von Narkolepsiepatienten und gesunden Kontrollprobanden möglich. Den Angaben in der Literatur zufolge verfügen Narkolepsiepatienten sowohl über eine ähnliche Gesamtschlafzeit als auch REM-Schlafmenge wie Kontrollprobanden, sie weisen jedoch im Vergleich zu diesen eine reduzierte Schlaffeffizienz, einen höheren Umfang an Wachzeit nach Schlafbeginn, eine kürzere Einschlaf- und REM-Latenz auf (32, 86, 93). Außerdem wurden strukturelle Veränderungen sowohl des REM- als auch des Tiefschlafes nach Schlafentzug ebenso wie ein Ausbleiben des Rebound-REM-Schlafes beschrieben (105, 106).

Beim Vergleich der eigenen Daten mit denen aus der Literatur zeigt sich, dass sowohl das gesamte Kollektiv als auch die beiden Subkollektive eine ca. 100 Minuten kürzere Gesamtschlafzeit aufweisen als Narkolepsiepatienten und Kontrollprobanden der zitierten Studien (32, 93). So liegt die Gesamtschlafzeit im eigenen Kollektiv bei ca. 350 Minuten (s. Tabelle 4-5) während die zum Vergleich herangezogenen Studien über eine Gesamtschlafzeit zwischen 450 und 500 Minuten berichten (32, 93). In einer der zitierten Studien wurde die Medikation der Narkolepsiepatienten nur für 24 Stunden ausgesetzt, während denen auch die PSG stattfand (93). Möglicherweise entsprach dies nicht den wash-out-Zeiten aller Medikamente, so dass durch diese ein gewisser Einfluss auf die Ergebnisse bestand. Der Grund für diese Diskrepanz bleibt jedoch letztlich unklar.

Die Literaturwerte bezüglich der Parameter Wachzeit nach Schlafbeginn (57 Minuten) und Schlaffeffizienz (84,7-87,9%) bei Narkolepsiepatienten ähneln denen des Gesamtkollektives (32, 93, 119) (s. Tabelle 4-5).

Hingegen ähneln die Parameter Einschlaf- und REM-Latenz des Gesamtkollektives der eigenen Studie eher denen, der aus der Literatur entnommenen Werte der Kontrollgruppen. So wird zum einen von einer Einschlaf latenz von 5,6 bzw. 8,4 Minuten bei Narkolepsiepatienten und 12,9 bzw. 17,4 Minuten für Kontrollprobanden berichtet und zum anderen über REM-Latenzen von 69,0 bzw. 17,1 Minuten für Narko-

leptiepatienten und 80,0 bzw. 81,6 Minuten bei Kontrollprobanden (32, 93) (s. Tabelle 4-5). Sowohl die Literaturwerte für die Einschlaf- und REM-Latenz bei Narkoleptiepatienten als auch bei den Kontrollprobanden variieren sehr stark (13, 76). Die Verteilung des REM-Schlafes wird in der Literatur als bi- bzw. trimodal beschrieben. Dabei wurde ein erster Höhepunkt zwischen null und zehn Minuten, ein zweiter Höhepunkt zwischen 80 und 90 Minuten und in einer Studie ein dritter Höhepunkt nach über 150 Minuten beobachtet (76). Ein trimodaler Verteilungsmodus kann, wie aus Abbildung 4-5 ersichtlich ist, im eigenen Kollektiv bestätigt werden. Die etwas unterschiedlichen Zahlenwerte für die Maxima ergeben sich durch die unterschiedlichen Achseneinteilungen in den Grafiken der entsprechenden Veröffentlichungen. Weiterhin kann man der Abbildung 4-5 entnehmen, dass sich die Kurven für beide Subkollektive gleichermaßen entwickeln und sich die Subkollektive somit nicht in der Verteilung des REM-Schlafes unterscheiden.

Der Einfluss des Alters auf den nächtlichen Schlaf von Narkoleptiepatienten entwickelt sich parallel zu dem der Normalbevölkerung, d.h. es kommt zu einer reduzierten Schlaffeffizienz, einer reduzierten Gesamtschlafzeit, vermehrtem Erwachen, zunehmenden Wachzeit nach Schlafbeginn und einer Reduktion von SWS- und REM-Schlaf. Während in der Normalbevölkerung mit der zunehmenden Schlaffragmentierung bzw. des zunehmenden Schlafverlustes eine erhöhte Tagesschläfrigkeit einhergeht, ist eine zusätzliche Tagesschläfrigkeit bei Narkoleptiepatienten nicht zu beobachten. Trotz der altersbedingten Abnahme der Schlafqualität sind ältere Narkoleptiepatienten weniger schläfrig und neigen weniger zu REM-Schlafstörungen. Außerdem zeigen sich bei ihnen keine altersbedingten Effekte bezüglich der Einschlaf- und REM-Latenz (86). Der Vergleich der PSG-Daten zwischen dem Kollektiv der FM und dem Kollektiv der SM spiegelt auf Grund der unterschiedlichen Altersstruktur beider Kollektive vermutlich diesen Sachverhalt wieder. Zwar konnten weder eine reduzierte Gesamtschlafzeit noch eine reduzierte Schlaffeffizienz festgestellt werden, wohl aber ein tendenzieller Unterschied beim Parameter Wachzeit nach Schlafbeginn. Mit $p = 0.045$ wird hier wiederum unter Berücksichtigung der Kollektivgröße von Tendenz und nicht wie sonst bei einem $p < 0.05$ üblich von Signifikanz gesprochen. Dieser tendenzielle Unterschied kann sich zum Teil durch altersbedingte Effekte erklären. Eine weitere Beeinflussung durch das Erstmanifestationsalter kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Weiterhin wurden keine signifikanten Unterschiede bei den Parametern Schlaf- und REM-Latenz gefunden. Hier würde man, wie oben ausgeführt, auch keine altersbedingten Effekte erwarten. Gleichzeitig kann auch

eine Beeinflussung dieser Parameter durch das Erstmanifestationsalter nicht ausgeschlossen werden.

5.4 Komorbidität

Warum interessiert man sich für die komorbiden Erkrankungen bei Narkolepsie?

Ganz allgemein verspricht man sich davon mehr Verständnis über die Pathogenese und -physiologie der Narkolepsie. Außerdem kann eine bessere Kenntnis des Komorbiditätsprofils der Narkolepsie auch zu ihrer schnelleren Diagnosestellung führen. Eine zeitigere Diagnosestellung hätte natürlich auch einen früheren Therapiebeginn zur Folge, was für den Patienten eine Verbesserung seiner Lebensqualität und für das Gesundheits- und Sozialsystem eine Kostenreduzierung durch z.B. Verringerung der Arbeitsunfähigkeit bedeuten würde.

Im Rahmen dieser Studie wurden Parasomnien, schlafbezogene Atmungs- und Bewegungsstörungen, internistische, neurologisch und psychiatrische Erkrankungen erfasst und deren Häufigkeiten sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den beiden Subkollektiven ermittelt. Die Interpretation der Ergebnisse kann auf Grund der insgesamt relativ kleinen Fallzahl und der unterschiedlichen Größe und Altersstruktur der Subgruppen nur sehr vorsichtig erfolgen.

Vergleichsdaten hinsichtlich eines unterschiedlichen Komorbiditätsprofils von FM und SM bei Narkolepsie gibt es bislang nicht. Die Ergebnisse dieser Studie weisen jedoch darauf hin, dass für FM und SM unterschiedliche Komorbiditätsprofile vorliegen. So erkrankten Narkolepsiepatienten mit FM häufiger an Parasomnien, Probanden mit SM hingegen häufiger an schlafbezogenen Atmungsstörungen, internistischen Erkrankungen und Kopfschmerzen, wie dies auch an Hand des Alters zu erwarten ist.

5.4.1 Parasomnien

Einige Studien (68, 92) berichteten in der Vergangenheit darüber, dass Narkolepsiepatienten vermehrt an Parasomnien erkranken, wobei viele Narkolepsiepatienten schon von einer oder mehreren Parasomnien während der Kindheit berichteten, die der Narkolepsie vorausgingen. Im weiteren Verlauf kann es auch bei einigen Patienten zu einem Wechsel der Parasomnien kommen oder es können mehrere gleichzeitig auftreten (68). Auch in dieser Studie zeigte sich ein erhöhtes Vorkommen einiger Parasomnien gegenüber den bekannten Prävalenzwerten der Normalbevölkerung.

Patienten mit FM leiden dabei häufiger an Parasomnien als Narkolepsiepatienten mit SM (69).

Im Vergleich mit Daten früherer Studien fällt auf, dass die Häufigkeit der Parasomnien stark schwankt, z.B. wird die Häufigkeit von RBD bei Narkolepsie zwischen sieben und 36% angegeben. Im Vergleich dazu liegt in der eigenen Studie eine Häufigkeit für RBD von elf Prozent im Gesamtkollektiv vor. Diese Schwankungen sind vermutlich am ehesten auf die sehr klinisch orientierte und schlecht definierte PSG Operationalisierung der REM-Schlafverhaltensstörung und die jeweils geringe Probandenzahl zurückzuführen (77, 104).

Ergebnisse genetischer Studien zeigen, dass einige Parasomnien wie Schlafwandeln und RBD die gleiche HLA-Assoziation (HLA-DQB1) besitzen wie Narkolepsie, was zu der Annahme führte, dass beiden Erkrankungen eine immungenetische Störung zu Grunde liegen kann (61).

In einer Studie (30), die sich mit den Charakteristika der REM-Schlafprofile von RBD- und Narkolepsiepatienten beschäftigte, wurde beobachtet, dass sowohl Narkolepsie- als auch RBD-Patienten eine höhere Prozentzahl an REM-Schlaf ohne Atonie und eine höhere Dichte an EMG-Aktivität der submentalen Muskulatur während des REM-Schlafes aufwiesen als die gesunde Kontrollgruppe. Weiterhin fiel in dieser Studie auf, dass RBD bei Narkolepsie nur selten auftrat bzw. die Symptome nur diskret vorhanden waren. Jedoch wiesen 50% der Narkolepsiepatienten REM-Schlaf ohne Atonie auf. Der Zusammenhang zwischen RBD und REM-Schlaf ohne Atonie ist bis jetzt ungeklärt. Weiterhin fiel eine erhöhte submentale EMG-Aktivität sowohl bei den Narkolepsie- als auch bei den RBD-Patienten auf. Außerdem wird über erhöhte PLMS- und PLMW-Indices gegenüber der Kontrollgruppe bei Narkolepsiepatienten mit ähnlichem Trend bei RBD-Patienten berichtet (30). Ebenfalls erhöht war das Verhältnis des PLMS-Index im REM-Schlaf zum PLMS-Index im NREM-Schlaf bei RBD-Patienten mit ähnlichem Trend bei Narkolepsiepatienten gegenüber der Kontrollgruppe (30). Auch in früheren Studien zeigte sich eine erhöhte PLMS-Aktivität sowohl bei Narkolepsiepatienten als auch in einem Tiermodell zur Narkolepsie und RBD-Patienten (36, 75, 81, 82, 101, 112). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass es einige gemeinsame Mechanismen gibt, die zu REM-Schlaf ohne Atonie, einer Erhöhung der phasischen EMG-Aktivität und des PLMS-Index während des REM-Schlafes sowohl bei Narkolepsie als auch bei RBD führen. Da es bei Narkolepsie im Gegensatz zu RBD ebenfalls während der Wachphasen zu einer motorischen Kontrollstörung z.B. in Form eines erhöhten PLMW-Index und Kata-

plexien kommt, könnte man bei ihr von einer globalen Schädigung des inhibitorischen Systems der motorischen Kontrolle ausgehen (30). Andererseits wird vermutet, dass die generalisierte Dysfunktion der motorischen Kontrolle, besonders das Eindringen von Elementen des Wachzustandes sowohl in den REM- als auch NREM-Schlaf, zu einer erhöhten Inzidenz von RBD bei Narkolepsie führen könnte (15).

In der eigenen Studie fällt auf, dass die Subgruppe der FM häufiger an Parasomnien erkrankt als die der SM. Gerade in Hinblick auf RBD ist dies besonders interessant, da idiopathische RBD normalerweise erst ab einem Alter von ca. 60 Jahren auftritt (38). Diese Beobachtung wird durch eine weitere Studie bestätigt. Diese zeigt, dass sowohl Patienten mit Narkolepsie als auch Patienten mit ideopatischem RBD signifikant erhöhte Muskelaktivitäten während des REM-Schlafes aufweisen (67). Anders als bei Narkolepsiepatienten mit RBD konnte bei Patienten mit ideopatischem RBD eine altersabhängige Veränderung festgestellt werden. Die Autoren nehmen daher an, dass es bei ideopatischem RBD zu einer progressiven Degeneration der Desinhibition muskulärer Aktivität während des REM-Schlafes kommt, die mit dem Alter zunimmt. Im Gegensatz dazu vermutet man bei Narkolepsiepatienten ein einmaliges neurodegeneratives Ereignis, welches zur Erkrankung an RBD führt. (67) Dies könnte ebenfalls ein Hinweis auf einen gemeinsamen Krankheitsmechanismus von RBD und Narkolepsie sein.

Alpträume sind mit 33,6% die häufigste Parasomnie im gesamten Kollektiv, was sich dadurch erklärt, dass Narkolepsie eine Erkrankung des REM-Schlafes ist. Es besteht allerdings auch die Möglichkeit, dass sich dieser hohe Prozentsatz zum Teil durch das ebenfalls gehäufte Auftreten von Depressionen erklären lässt. Ihr gehäuftes Auftreten ist hier als Folge der Narkolepsie zu sehen und nicht als primäre Erkrankung.

Die ermittelten Häufigkeiten für Pavor Nocturnus, Bruxismus und Enuresis Nocturna entsprechen denen der Normalbevölkerung (69).

5.4.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Wie im vorangegangenen Kapitel konstatiert, konnten schlafbezogene Atmungsstörungen häufiger in der Subgruppe der SM festgestellt werden als in der Subgruppe der FM. In früheren Studien wird die Inzidenz von SBAS/OSAS zwischen 9,8-19% angegeben (11, 40, 69, 76). Im Vergleich dazu liegt die Prävalenz in der Normalbevölkerung bei vier Prozent in der Normalbevölkerung (118). Einige Autoren führen diese Häufung von SBAS/OSAS auf ein koinzidentes Auftreten bei mittelalten und alten Narkolepsiepatienten zurück (11). Dieses Argument könnte man natürlich auch

hier für die Gruppe der SM geltend machen. Es würde jedoch nicht das gegenüber der Normalbevölkerung ebenfalls erhöhte Auftreten von SBAS/OSAS in der Gruppe der FM erklären. Dies könnte durch den auch in der Gruppe der FM erhöhten BMI zu begründen sein, da ein solcher einen Risikofaktor für SBAS/OSAS darstellt. Im Gegensatz zu den Parasomnien konnten zwischen den schlafbezogenen Atmungsstörungen und der Narkolepsie bislang keine genetischen Assoziationen nachgewiesen werden (61).

5.4.3 Schlafbezogene Bewegungsstörungen

Die Häufigkeiten für PLMD und RLS entsprechen den Prävalenzwerten der Normalbevölkerung, was sich auch schon in der vorangegangenen retrospektiven Studie (69) so darstellte. Die Prävalenzwerte für die Normalbevölkerung weisen jedoch eine hohe Variabilität auf, genauer gesagt wird die Prävalenz für PLMD zwischen fünf und 30 Prozent und jene für RLS zwischen fünf und zehn Prozent angegeben (8, 111). Während es für die Häufigkeit von RLS bei Narkolepsiepatienten keine Vergleichsdaten gibt, stellt sich in Bezug auf die Häufigkeit von PLMD eine deutliche Diskrepanz zu der von verschiedenen anderen Gruppen ermittelten Häufigkeiten dar, die bei einem PLMD-Index von >5 mit 20-70% angegeben wird (9, 11, 33). Im eigenen Kollektiv tritt PLMD mit einer Häufigkeit von 13 Prozent auf. Dieser Unterschied erklärt sich möglicherweise durch verschiedene Einschlusskriterien der einzelnen Studien, z.B. ob ausschließlich Patienten mit Kataplexie oder wie in der eigenen sowohl Patienten mit als auch ohne Kataplexien einbezogen wurden. Man stellte fest, dass die Prävalenz von PLMW und PLMS während des REM- und NREM-Schlafes bei Narkolepsiepatienten erhöht ist. Dabei besteht eine Abhängigkeit des PLMD-Index vom Alter. Patienten mit einem erhöhten PLMS-Index weisen zudem eine spezifisch veränderte Schlafstruktur und eine verkürzte Einschlaf latenz im MSLT auf, was zu der Annahme führte, dass es sich bei PLMD um wesentliches Merkmal der Narkolepsie handelt (29). Sowohl RLS als auch PLMD treten häufig sekundär unter antidepressiver Therapie auf, wie sie z.B. bei der Behandlung von Kataplexien vorgenommen wird (86).

5.4.4 Internistische Erkrankungen

In dieser Studie zeigt sich wie in vorangegangenen (24, 69) eine erhöhte Prävalenz von Adipositas (33,6%) bei Narkolepsiepatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung (in Deutschland 11-12%) (42). Narkolepsiepatienten weisen trotz verminderter

kalorischer Nahrungsaufnahme einen erhöhten BMI auf. Als Grund hierfür wird ein verminderter Sympatikonotus vermutet, der durch den Orexinmangel verursacht wird. Ein verminderter Sympatikonotus wiederum führt zu einem geringeren Energieverbrauch, der dann seinerseits eine Zunahme des BMI verursachen kann (98). In Tierexperimenten konnte nachgewiesen werden, dass die intraventrikuläre Gabe von OX1R-selektiven Antagonisten und Antiorexinantikörpern zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme führt. Man vermutet eine gesteigerte Nahrungsaufnahme nach Orexin-A-Gabe vermittelt durch die Aktivierung des Y-Peptids im Nucleus arcuatus. Desweiteren scheint die Hemmung von proopiomelanocortinhaltigen Neuronen im Nucleus arcuatus, die ihrerseits zu einer vermutlich leptinvermittelten Hemmung der Nahrungsaufnahme führen, eine wichtige Rolle zu spielen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Injektion von Orexin A in den Nucleus accumbens das Essverhalten verstärkt. Auch die Injektion von Muscimol (GABA1-Rezeptorantagonist) in den Nucleus accumbens führte zu einer starken Erhöhung der Nahrungsaufnahme, desweiteren beobachtet man in der Folge eine erhöhte Fos-Expression in Orexinneuronen. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine reziproke Beziehung zwischen dem Orexin- und dem limbischen System eine Rolle für das Essverhalten spielen könnte.(98)

In der hier vorliegenden Studie zeigte sich neben der für das gesamte Kollektiv erhöhten Prävalenz bzgl. Adipositas auch in den beiden Subgruppen eine jeweils erhöhte Prävalenz für Adipositas, wobei in der Gruppe der SM die Prävalenz für Adipositas noch deutlich höher ausfällt als jene in der Gruppe der FM. Die Gründe hierfür können bei den vorliegenden Daten nicht vollständig erklärt werden, sicherlich ist aber der Altersfaktor nicht zu vernachlässigen.

Es kann angenommen werden, dass sich durch den erhöhten BMI und das häufigere Auftreten von Adipositas bei Narkolepsiepatienten für sie ein höheres Risiko ergibt, bestimmte internistische Erkrankungen zu entwickeln. Besonders deutlich wird das bei der Betrachtung der Häufigkeiten für Hypertonie und Diabetes in der Gruppe der SM. Diese sind sowohl gegenüber Werten der Normalbevölkerung (Hypertonie: Männer: 37,8%, Frauen: 24,6%; Diabetes mellitus Typ II: Männer: 5,6%, Frauen: 4,7%) (35, 109) als auch gegenüber denen der FM stark erhöht. Natürlich darf auch hier die Möglichkeit einer altersbedingten Koinzidenz nicht außer Acht gelassen werden.

Die Häufigkeiten für Atemwegserkrankungen entsprechen denen der Normalbevölkerung (Asthma bronchiale: 6%) (41).

5.4.5 Neurologische Erkrankungen

Die Werte für die Häufigkeit von Kopfschmerzen liegen im gesamten Kollektiv wie auch in der Gruppe der FM unter dem Durchschnitt der deutschen Bevölkerung (28-86%) (89). Die Gruppe der SM weist mit 32,3% einen etwas höheren Wert auf als jene der FM, welcher dem deutschen Durchschnitt entspricht (89). Diese Ergebnisse decken sich einerseits mit denen der vorangegangenen retrospektiven Studie (69), stehen aber andererseits im Widerspruch zu Ergebnissen anderer Studien (26). In diesen beobachtete man eine hohe Prävalenz von Migräne (54% bzw. 37%) bei Narkolepsiepatienten. In einer darauf folgenden Fall-Kontroll-Studie konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Migräne und Narkolepsie nachgewiesen werden (25). Es zeigte sich aber eine signifikante Assoziation zwischen Narkolepsie und Spannungskopfschmerzen (25). Als Gründe hierfür sehen die Autoren die Schlafstörungen und deren medikamentöse Behandlung an. Ebenso führen schlafbezogene Atmungsstörungen oft zu morgendlichen Kopfschmerzen. Dies könnte auch eine mögliche Erklärung für die gegenüber den FM erhöhte Rate an Kopfschmerzen bei den SM sein, da diese auch häufiger an SBAS/OSAS erkranken als die FM.

Bezüglich des Vorliegens einer komorbiden Erkrankung im Falle von Epilepsie und Hyperkinetischem Syndrom können hier auf Grund der kleinen Fallzahl keine Aussagen getroffen werden. Es ist jedoch aus anderen Studien (16, 108) bekannt, dass Epilepsie nur sehr selten mit Narkolepsie assoziiert ist und dass das Hyperkinetische Syndrom eine wichtige Differentialdiagnose bei Kindern ist (96).

5.4.6 Psychiatrische Erkrankungen

Depressionen kommen sowohl im Gesamtkollektiv als auch in beiden Untergruppen in jeweils 16% der Fälle vor. Auch in anderen Studien zeigte sich ein erhöhtes Auftreten von Depressionen bei Narkolepsie. Allerdings variieren die Angaben über die Häufigkeit stark (17,2 – 69,8%), was jedoch auf unterschiedliche diagnostische Kriterien und Erhebungsmethoden zurückzuführen ist. So wurden die meisten Daten nicht auf Grundlage der DSM-III oder -IV Klassifikation erhoben, sondern durch Fragebögen (7, 18, 71, 95). Wir verwendeten keine standardisierten Fragebögen. Es ist bekannt, dass depressive Symptome schon oft vor dem eigentlichen Krankheitsbeginn auftreten können und bei Patienten mit kurzer Krankheitsgeschichte stärker ausgeprägt sind als bei Patienten mit langer Krankheitsgeschichte, was auf eine bessere Copingstrategie zurückgeführt wird (6). Außerdem wurde untersucht, ob Narkolepsie und Depressionen gleiche Merkmale im REM-Schlaf aufweisen. Tatsächlich

beobachtet man eine signifikant unterschiedliche Verteilung der REM-Schlaf-Latenzen/Episoden. Alle anderen Parameter (gesamte REM-Schlafdauer, durchschnittliche REM-Schlafdichte, durchschnittliche REM-Latenz) wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, dass beiden Erkrankungen unterschiedliche Mechanismen der REM-Inhibition zu Grunde liegen müssen (87).

Psychosen und Angststörungen treten bei 6 Patienten (4,4%) auf. Auch diese Daten können auf Grund der kleinen Fallzahl nicht weiter interpretiert werden.

5.5 Schlussfolgerung

Der Vergleich zwischen den Probanden mit FM und denen mit SM erbrachte zusammenfassend folgende Ergebnisse.

Die Probanden mit FM wiesen eine längere Symptomabfolge als die Probanden mit SM auf. Im Kollektiv der SM berichteten die Patienten häufiger über Kataplexien und einen gestörten Nachtschlaf. Die Auswertung der MSLT-Daten ergab eine statistisch signifikant kürzere Einschlaf Latenz und eine statistisch tendenzielle Erhöhung der Anzahl der SOREMP auf Seiten des Kollektivs mit FM. Die PSG-Daten zeigten im Vergleich der beiden Kollektive miteinander eine statistisch tendenzielle Erhöhung des Parameters Wachzeit nach Schlafbeginn im Kollektiv der SM. Probanden mit FM berichteten häufiger über Parasomnien, Probanden mit SM dagegen häufiger über schlafbezogene Atmungsstörungen, internistische Erkrankungen sowie Kopfschmerzen. An Depressionen erkrankten Probanden beider Kollektive gleichermaßen häufig. Beide Kollektive wiesen im Gegensatz zur Normalbevölkerung einen erhöhten BMI auf.

Wendet man das von Longstreth formulierte Modell (siehe auch Kapitel 1.4)(58) auf das Kollektiv der FM bzw. der SM an, sind folgende Hypothesen festzuhalten: Zu Beginn sei postuliert, dass in beiden Gruppen vermutlich eine unterschiedliche genetische Prädisposition vorliegt, was aus der unterschiedlichen Verteilung der positiven Familienanamnese, sowohl in der Studie von Dauvilliers et al. (28) als auch in der eigenen Studie hervorgeht. Aufgrund der noch nicht ausreichend erhobenen HLA-Daten, kann über einen möglicherweise unterschiedlichen HLA-Status in beiden Kollektiven keine Aussage getroffen werden. Die für den Untergang der orexinproduzierenden Zellen verantwortliche Exposition gegenüber einem Umweltfaktor wird, wie Longstreth(58) postuliert, im Kollektiv der FM während bzw. vor der Spät-adoleszenz stattfinden, kann hingegen im Kollektiv der SM auch später bis ins mittle-

re Erwachsenenalter hin auftreten. Durch den sich dadurch verlängernden Zeitraum, in dem eine Exposition gegenüber einem schädigenden Umweltfaktor möglich ist, können sich natürlich auch dessen Art und Anzahl verändern. Es kann hier nur darüber spekuliert werden, dass ein längerer Expositionszeitraum die Anzahl der möglichen schädigenden Umwelteinflüsse erhöht und deren Profil durch Eintritt der Probanden in andere Lebensabschnitte, wie z.B. Familienphase oder beruflich bedingte Exposition gegenüber Neurotoxinen, verändert wird. Nimmt man einen unterschiedlichen genetischen Hintergrund beider Gruppen in der Art an, dass die Gruppe der SM weniger oder nicht genetisch disponiert ist, könnte daraus geschlussfolgert werden, dass in dieser Gruppe mehrere schädigende Umweltfaktoren einwirken müssen, um einen zur Manifestation der Narkolepsie ausreichenden Zelluntergang der orexinproduzierenden Neurone hervorzurufen. Hierin könnte auch der Grund für das späte Manifestationsalter dieses Kollektivs liegen. Weiterhin könnte die unterschiedliche Entwicklung der Erkrankung, die besonders deutlich an der unterschiedlichen Abfolge der Symptomentwicklung in beiden Kollektiven zu erkennen ist, auf einen unterschiedlich schnellen Zelluntergang nach Exposition gegenüber dem schädigenden Umweltfaktor zurückzuführen sein. Wodurch dies zu begründen ist, bleibt vorerst unklar. Es ist also durchaus möglich, dass sich die zwei Kollektive sowohl durch eine unterschiedliche Ätiologie als auch durch eine verschiedene Pathogenese voneinander unterscheiden. Sowohl die angenommene unterschiedliche Ätiologie und Pathogenese als auch die unterschiedliche Altersstruktur der beiden Kollektive führen zu zwei Phänotypen. Einerseits finden sich Narkolepsiepatienten mit früher Erstmanifestation aber langer Syptomentwicklung, einer signifikant kürzeren Einschlafzeit und tendenziell häufigeren SOREMP im MSLT. Die häufigsten Komorbiditäten in diesem Kollektiv sind Alpträume, Adipositas, Sprechen im Schlaf, Kopfschmerzen und Depressionen. Andererseits gibt es Narkolepsiepatienten mit einer späten Erstmanifestation jenseits des 30. Lebensjahres, die einen sehr kurzen Zeitraum der Symptomentwicklung aufweisen. Während der PSG ist dieses Kollektiv tendenziell länger Wach nach Schlafbeginn. Hypertonie, Adipositas, schlafbezogene Atmungsstörungen, Kopfschmerzen und Alpträume sind die fünf häufigsten Komorbiditäten dieser Gruppe von Narkolepsiepatienten.

Der mit dieser Arbeit geschaffene Datensatz stellt den Grundstein eines Basisdatensatz für ein Deutsches Narkolepsieregister dar. Abschließend sei nochmals auf die grundlegende Wichtigkeit die dem Aufbau eines deutschen Narkolepsieregisters zu kommt hingewiesen. Ein solches Register würde zu einem Anwachsen der Kollektiv-

größe führen. Außerdem wird die Sammlung longitudinaler Daten möglich und dadurch der Einfluss des Alters auf die einzelnen Parameter kontrollierbar. Wegen der sehr unterschiedlich großen Subkollektive bei einem mittelgroßen Gesamtkollektiv und des schwer zu kontrollierenden Einfluss des Alters musste die statistische Auswertung dieser Studie noch vorwiegend beschreibend bleiben. Angaben aus Vergleichsliteratur bezüglich des Einfluss des Alters auf die einzelnen Parameter bei Narkolepsiepatienten waren widersprüchlich, dabei konnte nur auf Datenmaterial aus Querschnittsstudien zurückgegriffen werden. Wünschenswert wäre der Aufbau und die Mitführung einer gesunden aber HLA-positiven Kontrollgruppe (58), um einen weiteren Faktor kontrollieren zu können. Ein Narkolepsieregister kann weiterhin dazu beitragen unterschiedliche Phänotypen, Krankheitsverläufe und Therapie-responder zu identifizieren, die Diagnostik und Therapie zu optimieren und die Dunkelziffer zu verringern.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit setzt sich im Rahmen einer prospektiven Studie mit dem Phänomen des bimodalen Verteilungsmodus des Erstmanifestationsalters bei Narkolepsie auseinander und schaffte den Basisdatensatz für ein Deutsches Narklepsieregister.

Dazu wurden Daten von 137 Narkolepsiepatienten im Alter zwischen sieben und 78 Jahren (64 Männlich, 73 weiblich) der Narkolepsiedatenbank Treysa entnommen und ausgewertet, die zuvor prospektiv erhoben wurden. Die bimodale Verteilung des Erstmanifestationsalters konnte mit einem ersten Maximum von 16,5 Jahren und einem zweiten Maximum von 40,1 Jahren bestätigt werden. Als Grenzwert zur Teilung des Kollektivs in eine Gruppe von FM und eine Gruppe von SM wurde das 30. Lebensjahr bei Erstmanifestation gewählt. Das Kollektiv der FM, definiert durch Probanden mit einem Erstmanifestationsalter vom Säuglingsalter bis inklusive des 29. Lebensjahres, besteht aus 106 Personen zwischen sieben und 78 Jahren (im Mittel 34,7 Jahre). Das Kollektiv der SM umfasst Probanden mit einem Erstmanifestationsalter von 30 oder mehr Lebensjahren. Es repräsentiert 31 Probanden. Ihr mittleres Alter beträgt 51,6 Jahren, wobei die Probanden zwischen 38 und 71 Jahre alt sind.

Das Kollektiv der FM, in dem eine Häufung positiver Familienanamnese auffiel, weist einen längeren Zeitraum der Symptomentwicklung nach der Erstmanifestation des ersten Symptoms (meist Tagesschläfrigkeit) auf. Besonders deutlich wird dieser Zusammenhang beim Symptom Kataplexie. Es manifestiert sich bei Probanden mit FM durchschnittlich 6,2 Jahre nach dem erstmaligen Auftreten von Tagesschläfrigkeit, im Kollektiv mit SM nach 1,7 Jahren. Probanden mit FM weisen eine signifikant kürzere Einschlafzeit ($p = 0,007$) und tendenziell mehr SOREMP ($p = 0,043$) im MSLT als SM auf. Sie erkrankten häufiger an Parasomnien wie Albträumen und Sprechen im Schlaf als Probanden mit SM.

Das Kollektiv mit SM zeigt eine deutlich schnellere Entwicklung aller Symptome, die nach durchschnittlich 3,5 Jahren abgeschlossen ist. In der PSG ließ sich eine tendenzielle Erhöhung des Parameters Wachzeit nach Schlafbeginn ($p = 0,045$) erkennen. Probanden dieses Kollektivs erkrankten häufiger an Schlafbezogenen Atmungsstörungen, Hypertonie, Diabetes und Kopfschmerzen.

An Depressionen erkrankten beide Kollektive gleichermaßen häufig. Ebenso ist der BMI in beiden Kollektiven gegenüber der Normalbevölkerung erhöht.

Auf Grund der unterschiedlich großen Subkollektive und ihrer zusätzlichen unterschiedlichen Altersstruktur wurde eine vorwiegend deskriptive statistische Auswertung vorgenommen.

Man nimmt von der Narkolepsie an, dass es sich um eine multifaktorielle Erkrankung handelt. Wendet man das Model Longstreths (58) auf das Kollektiv der FM bzw. der SM an, sind folgende Hypothesen festzuhalten: In beiden Gruppen liegt vermutlich eine unterschiedliche genetische Prädisposition vor, was aus der unterschiedlichen Verteilung der positiven Familienanamnese sowohl in der Studie von Dauvilliers et al. (28) als auch in der eigenen Studie hervorgeht. Die für den Untergang der orexinproduzierenden Zellen verantwortliche Exposition gegenüber einem schädlichen Umweltfaktor wird im Kollektiv der FM während bzw. vor der Spätadoleszenz stattfinden, kann im Kollektiv der SM auch später bis ins mittlere Erwachsenenalter hin auftreten. Durch den sich dadurch verlängernden Zeitraum, in dem eine Exposition gegenüber einem schädigenden Umweltfaktor möglich ist, können sich natürlich auch dessen Art und Anzahl verändern. Z.B. könnte sich die Anzahl der möglichen schädigenden Umwelteinflüsse erhöhen und deren Profil durch Eintritt der Probanden in andere Lebensabschnitte, wie Familienphase oder beruflich bedingte Exposition gegenüber Neurotoxinen, verändern. Nimmt man an, dass die Gruppe der SM weniger oder nicht genetisch disponiert ist, könnte daraus geschlussfolgert werden, dass in dieser Gruppe mehrere schädigende Umweltfaktoren einwirken müssen, um einen zur Manifestation der Narkolepsie ausreichenden Zelluntergang der orexinproduzierenden Neurone hervorzurufen. Hierin könnte auch der Grund für das späte Manifestationsalter dieses Kollektivs liegen. Weiterhin könnte die unterschiedliche Entwicklung der Erkrankung, die besonders deutlich an der unterschiedlichen Frequenz der Symptomentwicklung in beiden Kollektiven zu erkennen ist, auf einen unterschiedlich schnellen Zelluntergang nach Exposition gegenüber dem schädigenden Umweltfaktor zurückzuführen sein. Wodurch dies zu begründen ist, bleibt vorerst unklar. Es ist durchaus möglich, dass sich die zwei Kollektive sowohl in ihrer Ätiologie als auch in ihrer Pathogenese voneinander unterscheiden und dadurch die oben zusammenfassend beschriebenen Phänotypen entstehen.

7 Literaturverzeichnis

1. Sagura Polysomnograph 2000. Mühlheim, Germany: Sagura Medizintechnik GmbH.
2. The International Classification of Sleep Disorders: American Academy of Sleep Medicine; 1990.
3. The International Classification of Sleep Disorders. 2 ed: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
4. Adie W. Idiopathic narcolepsy: a disease sui generis, with remarks on the mechanisms of sleep. *Brain*. 1926; **49**: 257.
5. Akimoto H, Honda Y, Takahashi Y. Pharmacotherapy in narcolepsy. *Dis Nerv System*. 1960; **21**: 704.
6. Aksu S. Bewältigungsstrategien von Narkolepsiepatienten. Marburg: Philipps-Universität; 1997.
7. Aldrich MS. Narcolepsy. *Neurology*. 1992; **42 (suppl. 6)**: 34.
8. Anacoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. *Sleep*. 1991; **14**: 496.
9. Bahamman A. Periodic leg movements in narcolepsy patients: impact on sleep architecture. *Acta Neurol Scand*. 2007; **115**: 351.
10. Baker T, Dement WC. Neurochemical abnormalities in a canine model of narcolepsy/cataplexy syndrome: implications for basic sleep mechanisms. *Intl Congress Sleep Res*. 1985; **4**: 33.
11. Baker T, Guilleminault C, Nino-Murcia G, Dement WC. Comparative polysomnographic study of narcolepsy and idiopathic central nervous system hypersomnia. *Sleep*. 1986; **9**: 232.
12. Billiard M, Pasquié-Magnetto V, Heckman M, Carlander B, Besset A, Zachariev Z, et al. Family studies in narcolepsy. *Sleep*. 1994; **17**: 54.
13. Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A, Drozdak RA, Jacoby JA, Manfredi RL. Narcolepsy/Cataplexy III: Nocturnal Sleep and Wakefulness Patterns. *Intern J Neuroscience*. 1986; **29**: 305.
14. Bliwise DL, Carskadon MA, Seidel WF, Nekich JC, Dement WC. MSLT-Defined Sleepiness and Neuropsychological Test Performance Do Not Correlate in the Elderly *Neurobiology of Aging*. 1991; **12**: 463.
15. Bonakis A, Howard RS, Ebrahim IO, Merritt S, Williams A. REM sleep behaviour disorder (RBD) and its associations in young patients *Sleep Medicine*. 2009; **10**: 641.
16. Bonduelle M, Degos C. Symptomatic narcolepsy: a critical study. In: Guilleminault C, Dement WC, Passouant P, editors. Narcolepsy. New York: Spectrum; 1976. p. 313-32.
17. Brisbare-Roch C, Dingemans J, Koberstein R, Hoever P, Aissaoi H, Flores S, et al. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. *Nature Medicine*. 2007; **13**: 150.
18. Broughton R, Ghanem Q, Hishikawa Y, Sugita Y, Nevsimalova S, Roth B. Life effects of narcolepsy: relationships to geographic origin (North American, Asian or European) and to other patient and illness variables. *Can J Neurol Sci*. 1983; **10**: 100.

19. Bullinger M, Kirchberger I. Der SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand: Handanweisung. Göttingen: Hofgrefe-Verlag für Psychologie; 1995.
20. Caffé M. Maladie de sommeil. *J des Connaiss Med Pratiques*. 1862; **29**: 323.
21. Carsakon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook P, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep*. 1986; **9**: 519.
22. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell*. 1999; **98**: 437.
23. Chervin RD, Aldrich MS. Sleep onset REM periods during multiple sleep latency tests in patients evaluated for sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; **161**: 426.
24. Dahmen N, Bierbauer J, Kasten M. Increased prevalence of obesity in narcoleptic patients and relatives. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001; **251**: 85.
25. Dahmen N, Kasten M, Wiczorek S, Gencik M, Epplen JT, Ullrich B. Increased frequency of migraine in narcoleptic patients - a case-control study. *Cephalalgia*. 2003; **23**: 14.
26. Dahmen N, Querings K, Grun B, Bierbrauer J. Increased frequency of migraine in narcoleptic patients. *Neurology*. 1999; **52**: 1291.
27. Dauvilliers Y, Gosselin A, Paquet J, Touchon J, Billiard M, Montplaisir J. Effect of age on MSLT results in patients with narcolepsy-cataplexy. *Neurology*. 2004; **62**: 46.
28. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, Carlander B, Ondze B, Besset A, et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology*. 2001; **57**: 2029.
29. Dauvilliers Y, Pennestri M-H, Petit D, Dang-Vu T, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements during sleep and wakefulness in narcolepsy. *J Sleep Res*. 2007; **16**: 333.
30. Dauvilliers Y, Rompre S, Gagnon J-F, Vendette M, Petit D, Montplaisir J. REM Sleep Characteristics in Narcolepsy and REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*. 2007; **30**: 844.
31. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X-B, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; **95**: 322.
32. Ferri R, Miano S, Bruni O, Vankova J, Nevsimalova S, Vandi S, et al. NREM sleep alterations in narcolepsy/cataplexy. *Clinical Neurophysiology*. 2005; **116**: 2675.
33. Ferri R, Zucconi M, Manconi M, Bruni O, Ferini-Strambi L, Vandi S, et al. Different periodicity and time structure of leg movements during sleep in narcolepsy/cataplexy and restless legs syndrome. *Sleep*. 2006; **29**: 1587.
34. Furuta H, Thorpy MJ, Temple HM. Hypersomnia Comparison in symptoms between aged and younger patients with narcolepsy. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2001; **55**: 241.
35. Gasse C, Hense HW, Stieber J, Döring A, Liese AD, Keil U. Assessing hypertension management in the community: trends of prevalence, detection, treatment, and control of hypertension in the MONICA Project, Augsburg 1984-1995. *J Hum Hypertens*. 2001; **15**: 27.
36. Geisler P, Meier-Ewert K, Matsubayashi K. Rapid eye movements, muscle twitches and sawtooth waves in the sleep of narcoleptic patients and controls. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1987; **67**: 499.

37. Gélinau JBE. De la narcolepsie. *Gazette des hôpitaux*. 1880; **53**: 626, 635.
38. Gugger JJ, Wagner ML. Rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Pharmacother* 2007; **41**: 1833.
39. Hallmayer J, Faraco J, Lin L, Hesselson S, Winkelmann J, Kawashima M, et al. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *nature genetics*. 2009; **41**: 708.
40. Harsh J, Peszka J, Hartwig G, Mitler M. Night-time sleep and daytime sleepiness in narcolepsy. *J Sleep Res*. 2000; **9**: 309.
41. Hermann-Kunz E. Allergische Krankheiten in Deutschland, Ergebnisse einer repräsentativen Studie *Bundesgesundheitsbl* 2000; **43**: 400.
42. Hesecker H, Hartmann S, Kübler W, Schneider R. An epidemiologic study of food consumption habits in Germany. *Metabolism*. 1995; **44 (Suppl. 2)**: 10.
43. Hishikawa Y, Nan'no H, Tachibana M, Furuya E, Koida H, Kaneko Z. The nature of sleep attack and other symptoms of narcolepsy. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1968; **24**: 1.
44. Hoch CC, Reynolds CF, Jennings R, Monk TH, Buysse DJ, Machen MA, et al. Daytime Sleepiness and Performance Among Healthy 80 and 20 Year Olds *Neurobiology of Aging*. 1992; **13**: 353.
45. Hoff H, Stengel E. Über familiäre Narkolepsie. *Klin Wschr*. 1931; **10**: 1300.
46. Honda Y, Matsuki K. Census of narcolepsy, cataplexy and sleep life among teen-agers in Fujisawa city. *Sleep Res*. 1979; **8**: 191.
47. Honda Y, Takahashi Y, Yamamura M. A 20 - 30 year follow-up study of narcolepsy. *J Sleep Res*. 1995; **24A**: 323.
48. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M, Heikkilä K. The Ullanlinna Narcolepsy Scale: validation of a measure of symptoms in the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res*. 1994; **3**: 52.
49. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; **14**: 540.
50. Juji T, Satake M, Honda Y, Doi Y. HLA-antigens in Japanese patients with narcolepsy. *Tissue Antigens*. 1984; **24**: 316.
51. Kawashima M, Tamiya G, Oka A, Hohjoh H, Juji T, Ebisawa T, et al. Genomewide Association Analysis of Human Narcolepsy and a New Resistance Gene. *The American Journal of Human Genetics*. 2006; **79**: 252.
52. Kesper K. Standardisierte Erfassung narcolepsiespezifischer Daten in der Hephata-Klinik in Schwalmstadt-Treysa. Interne Mitteilung. 2002.
53. Kesper K, Mayer G, Peter H, Ploch T, Peter JH. Entwicklung und Erprobung eines standardisierten Erhebungsschemas für die Diagnostik der Narkolepsie. Interne Mitteilung. 2002.
54. Knecht CD, Oliver JE, Redding R, Selcer R, Johnson G. Narcolepsy in a dog and a cat. *J Am Vet Med Assoc*. 1973; **162**: 1052.
55. Lamphere J, Young D, Roehrs T, Wittig R, Zorick F, Roth T. Fragmented sleep, daytime somnolence and age in narcolepsy. *Clin Electroencephalogr*. 1989; **20**: 49.
56. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell*. 1999; **98**: 365.
57. Lodi R, Tonon C, Vignatelli L, Iotti S, Montagna P, Barbiroli B, et al. In vivo evidence of neuronal loss in the hypothalamus of narcoleptic patients. *Neurology*. 2004; **63**: 1513.

58. Longstreth WT. The Epidemiology of Narcoepsey. *Sleep*. 2007; **30**: 13.
59. Löwenfeld L. Über Narkolepsie. *Münch Med Wochenschr*. 1902; **49**: 1041.
60. Mann H, Whitney D. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Annals of mathematical Statistics*. 1947; **18**: 50.
61. Maret S, Tafti M. Genetics of Narcolepsy and other major sleep disorders. *Swiss Med Wkly*. 2005; **135**: 662.
62. Matsuki K, Grumet FC, Lin X, Guilleminault C, Dement WC, Mignot E. DQ rather than DR gene marks susceptibility to narcolepsy. *The Lancet*. 1992; **339**: 1052.
63. Mattarozzi K, Bellucci C, Campi C, Cipolli C, Ferri R, Franceschini C, et al. Clinical, bahavioural and polysomnographic correlates of cataplexy in patients with narcolepsy/cataplexy. *Sleep Medicine*. 2008; **9**: 425.
64. Mayer G. Narkolepsie: Genetik - Immungenetik - motorische Störungen. Berlin, Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag; 2000.
65. Mayer G. Narkolepsie, Taschenatlas spezial. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2006.
66. Mayer G, Kesper K, Peter H, Ploch T, Leinweber T, Peter JH. The Implications of Gender and Age at Onset of First Symptoms in Narcoleptic Patients in Germany-Results from Retrospective Evaluation of Hospital Records. *Somnologie*. 2002; **6**: 13.
67. Mayer G, Kesper K, Ploch T, Canisius S, Penzel T, Oertel W, et al. Quantification of tonic and phasic muscle activity in REM sleep behavior disorder. *J Clin Neurophysiol*. 2008; **25**: 48.
68. Mayer G, Meier-Ewert K. Motor dyscontrol in sleep of narcoleptic patients (a lifelong development?). *J Sleep Res*. 1993; **2**: 143.
69. Mayer G, Penzel T, Kesper K. Comorbidity in narcolepsy. In: Bassetti CL, Billiard M, Mignot E, editors. Narcolepsy and Hypersomnia. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2004. p. 485.
70. Meier-Ewert K, Wismans L. Vigilanzlesitungen bei unbehandelten und behandelten Patienten mit Narkolepsie-Kataplexie. In: Kugler J, Leutner V, editors. Vigilanz, ihre Bestimmung und Beeinflussung. Basel: Editiones Roche; 1984. p. 241-55.
71. Merritt SL, Cohen FL, Smith KM. Depressive symptomatology in narcolepsy. In: Goswami M, Pollak CP, Cohen FL, Thorpy MJ, Kavey NB, editors. Psychosocial Aspects of Narcolepsy. New York: The Haworth Press Inc.; 1992. p. 53-9.
72. Mieda M, Willie JT, Hara J, Sinton CM, Sakurai T, Yanagisawa M. Orexin peptides prevent cataplexy and improve wakefulness in an orexin neuron-ablated model of narcolepsy in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**: 4649.
73. Mignot E, Lin L, Finn L, Lopes C, Pluff K, Sundstrom ML, et al. Correlates of sleep-onset REM periods during the Multiple Sleep Latency Test in community adults. *Brain*. 2006; **129**: 1609.
74. Mignot E, Lin X, Arrigoni J, Macaubas C, Olive F, Hallmayer J, et al. DQB1*0602 and DQA1*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in caucasian and black americans. *Sleep*. 1994; **17**: S60.
75. Montplaisir J, Michaud M, Denesle R, Gosselin A. Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment. *Sleep Medicine*. 2000; **1**: 163.

76. Mosko SS, Shampain DS, Sassin JF. Nocturnal REM Latency and Sleep Disturbance in Narcolepsy. *Sleep*. 1984; **7**: 115.
77. Nightingale S, Orgill JC, Ebrahim IO, de Lacy SF, Agrawal S, Williams AJ. The association between narcolepsy and REM behavior disorder (RBD). *Sleep Medicine*. 2005; **6**: 253.
78. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GL, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *The Lancet*. 2000; **355**: 39.
79. Ohayon MM, Ferini-Strambi L, Plazzi G, Smirne S, Castronovo V. How age influences the expression of narcolepsy. *Journal of Psychosomatic Research*. 2005; **59**: 399.
80. Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, Smirne S, Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology*. 2002; **58**: 1826.
81. Okura M, Fujiki N, Ripley B, al. e. Narcoleptic canines display periodic leg movements during sleep. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2001; **55**: 243.
82. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*. 2000; **123**: 331.
83. Oppenheim H. Zur Kenntnis der Epilepsie und ihrer Randgebiete. *Zschr f d ges Neurol und Psych*. 1919; **42**: 352.
84. Peled R, Lavie P. Narcolepsy-cataplexy: an extremely rare disorder in Israel (abstract). *Sleep Res*. 1987; **16**: 404.
85. Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature medicine*. 2000; **6**: 991.
86. Plazzi G, Serra L, Ferri R. Nocturnal aspects of narcolepsy with cataplexy. *Sleep Medicine Reviews*. 2008; **12**: 109.
87. Pollmächer T, Mullington J, Lauer C. REM sleep disinhibition at sleep onset: a comparison between narcolepsy and depression. *Biol Psychiatry*. 1997; **42**: 713.
88. Quatember R, Maly J. Neurologische Untersuchungsmethoden altersspezifischer Leistungsparameter *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 1980; **130**.
89. Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness, absence and utilization of medical services. *J Epidemiol Community Health*. 1992; **46**: 443.
90. Rechtschaffen A, Kales A, editors. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California; 1968.
91. Rechtschaffen A, Wolpert EA, Dement WC, Mitchell SA, Fisher C. Nocturnal sleep of narcoleptics. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1963; **15**: 599.
92. Reynolds CFr, Christiansen CL, Taska LS, Coble PA, Kupfer DJ. Sleep in narcolepsy and depression. Does it all look alike? *J Nerv Ment Dis*. 1983; **171**: 290.
93. Rogers AE, Aldrich MS, Caruso CC. Patterns of Sleep and Wakefulness in Treated Narcoleptic Subjects. *Sleep*. 1994; **17**: 590.
94. Rosenthal C. Wachanfalle, Schlafanfalle und Zustände affektiver Kataplexie und ihre Beziehung zur Encephalitis epidemica. 53 Wanderversammlung der südwestdeutschen Neurologen und Psychiater; 1928.
95. Roth B, Nevsimalova S. Depression in narcolepsy and hypersomnia. *Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*. 1975; **116**: 291.
96. Rowland AS, Umbach DM, Catoe KE, Stallone L, Long S, Rabiner D, et al. Studying the epidemiology of attention-deficit hyperactivity disorder: screening method and pilot results. *Can J Psychiatry*. 2001; **46**: 931.

97. Rye DB, Dihenia B, Weissman JD, Epstein CM, Bliwise DL. Presentation of narcolepsy after 40. *Neurology*. 1998; **50**: 459.
98. Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nature Reviews Neuroscience*. 2007; **8**: 171.
99. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behaviour. *Cell*. 1998; **92**: 573.
100. Sangal R, Thomas L. Mean sleep latency and mean maintenance of wakefulness. *J Sleep Res*. 1988; **17**.
101. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behaviour disorder: clinical, developmental and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in sleep. *Sleep*. 2002; **25**: 120.
102. Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, Shane Pankratz V. The Epidemiology of Narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: A Population-Based Study. *Sleep*. 2002; **25**: 197.
103. Singh M, Drake CL, Roth T. The Prevalence of Multiple Sleep-Onset REM Periods in a Population-Based Sample. *Sleep*. 2006; **29**: 890.
104. Sturzenegger C, Bassetti CL. The clinical spectrum of narcolepsy with cataplexy: a reappraisal. *J Sleep Res*. 2004; **13**: 395.
105. Tafti M, Villemain E, Carlander B, Besset A, Billiard M. Effect of prior wakefulness duration on sleep in narcoleptic subjects. *Sleep*. 1992; **15**: 344.
106. Tafti M, Villemain E, Podesta C, Carlander B, Besset A, Orellana C, et al. Recovery after sleep deprivation in narcolepsy: Comparison with normal controls. *Sleep Res*. 1991; **20A**: 397.
107. Tashiro T, Kanbayashi T, Iijima S, Hishikawa Y. An epidemiological study on prevalence of narcolepsy, in Japanese (Abstract). *J Sleep Res*. 1992; **1 (Suppl. 1)**: 228.
108. Tharp BR. Narcolepsy and epilepsy. In: Guilleminault C, Dement WC, Pas-souant P, editors. Narcolepsy. New York: Spectrum; 1976. p. 263-81.
109. Thefeld W. Praevalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevoelkerung Deutschlands. *Gesundheitswesen*. 1999; **61, Sonderheft 2**: 85.
110. Thiele R, Bernhardt H. Beiträge zur Kenntnis der Narkolepsie. Berlin: Karger; 1933.
111. Trenkwalder C, Wetter TC, Stiasny K, Clarenbach P. Restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep. *Nervenarzt*. 2001; **6**: 425.
112. Vankova J, Nevsimalova S, Sonka K, Spackova N, Svejdovala-Blazejova K. Increased REM density in narcolepsy-cataplexy and the polysymptomatic form of idiopathic hypersomnia. *Sleep*. 2001; **24**: 707.
113. Vogel G. Studies in psychophysiology of dreams. *Arch Gen Psychiatry*. 1960; **3**: 421.
114. Westphal C. Eigentümliche mit Einschlafen verbundene Anfälle. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1877; **7**: 631.
115. Whittom S, Dauvilliers Y, Pennestri M-H, Vercauteren F, Molinari N, Petit D, et al. Age-at-onset in restless legs syndrome: A clinical and polysomnographic study. *Sleep Medicine*. 2007; **9**: 54.
116. Yoss RE, Daly DD. Criteria for the diagnosis of the narcoleptic syndrome. *Proc Staff Meetings Mayo Clin*. 1957; **32**: 320.
117. Yoss RE, Daly DD. Electroencephalogram in narcolepsy. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1957; **9**: 109.

118. Young T, Palta M, Dempsey J. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993; **328**: 1230.
119. Zorick F, Roehrs T, Wittig R, Lamphere J, Sicklesteel J, Roth T. Sleep-Wake Abnormalities in Narcolepsy. *Sleep.* 1986; **9**: 189.

8 Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
CRF	Corticotropin Releasing Factor
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EMG	Elektromyogramm
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FM	Frühmanifestation bzw. Frühmanifestant
GABA	γ -Aminobuttersäure
HLA	Humanes Leukozytenantigen
ICSD	The International Classification of Sleep Disorders
mRNA	Messenger ribonucleic acid
MSLT	Multipler Schlaf-Latenz-Test
MWT	maintenance of wakefulness test
NREM	non-rapid eye movement
OSAS	obstruktives Schlafapnoe Syndrom
PLMD	periodic limb movement disease
PLMS	periodic limb movement syndrome
PLMW	periodic limb movement of wakefulness
PSG	Polysomnographie
RBD	REM sleep behaviour disorder
REM	rapid eye movement
RLS	restless legs syndrome
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörung
SM	Spätmanifestation bzw. Spätmanifestant
SOREMP	sleep-onset REM periods
SWS	slow wave sleep (stages III-IV)
ZNS	zentrales Nervensystem

9 Anhang

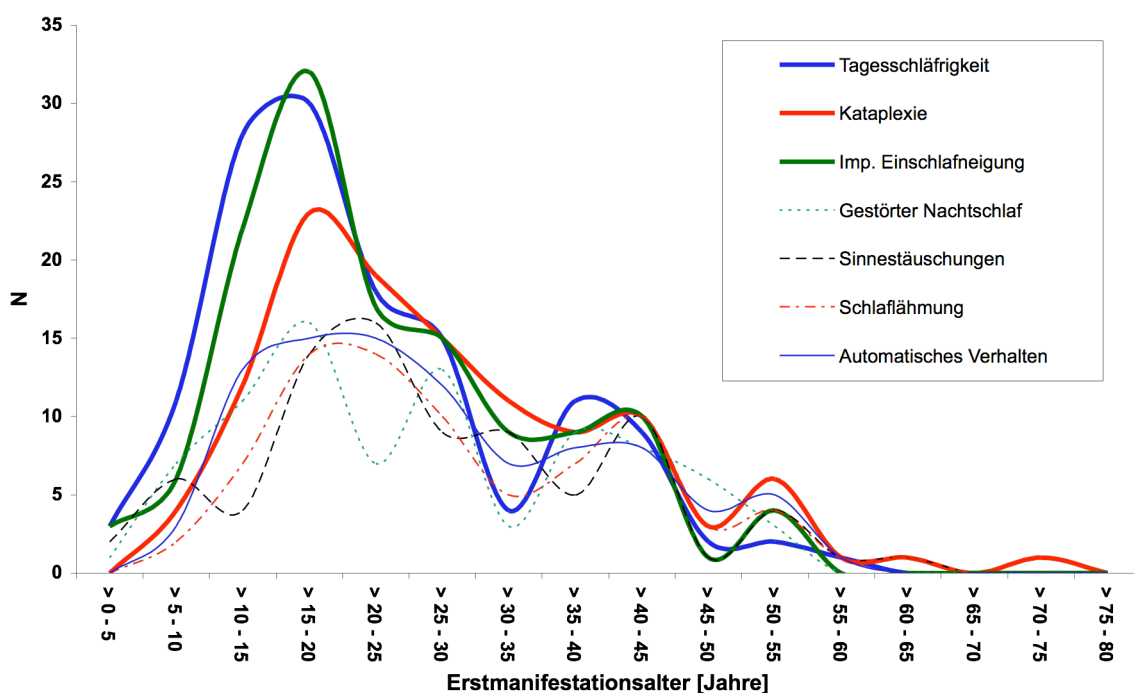


Abbildung 9-1: Verteilung des Erstmanifestationsalters der einzelnen narkolepsiespezifischen Symptome des Gesamtkollektivs in absoluter Darstellung..

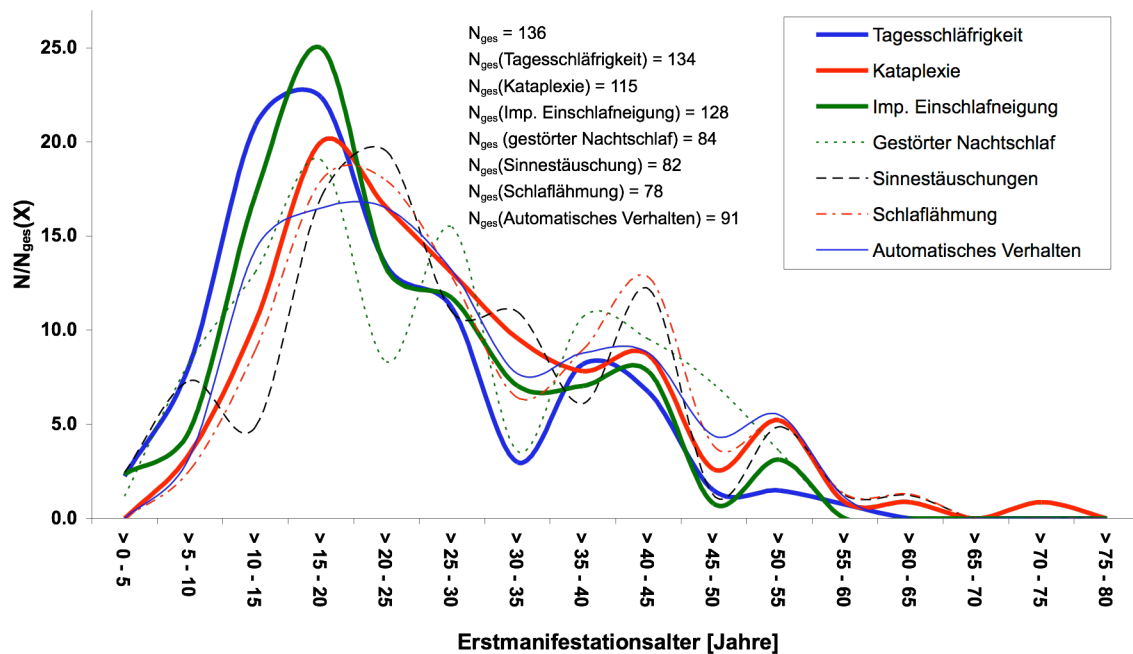


Abbildung 9-2: Verteilung des Erstmanifestationsalters der einzelnen narkolepsiespezifischen Symptome des Gesamtkollektivs in relativer Darstellung.

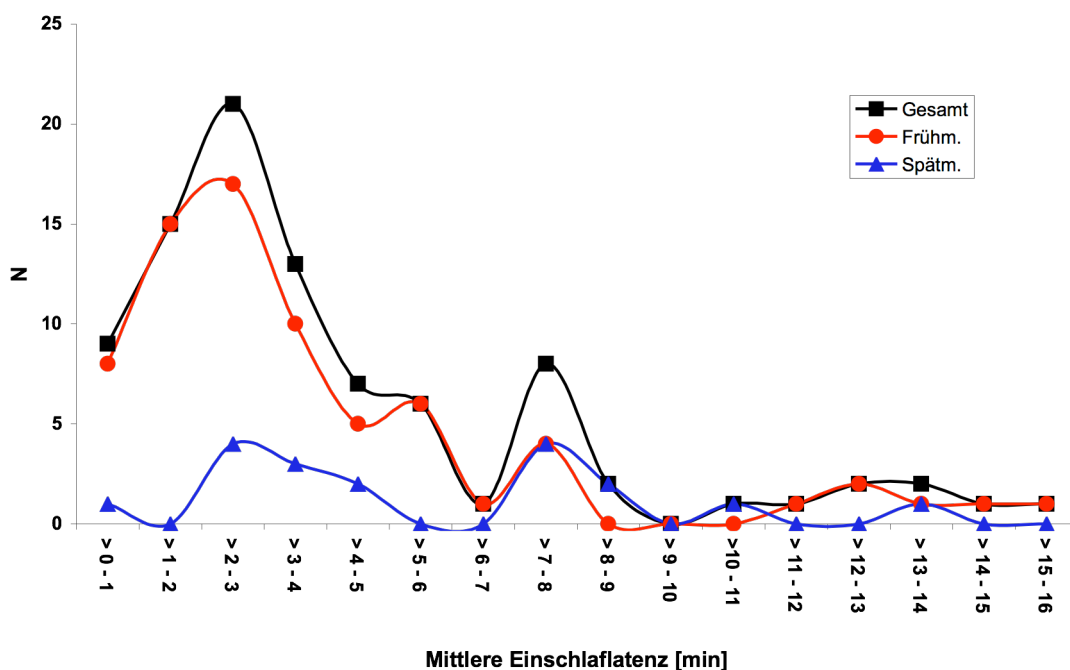


Abbildung 9-3: Verteilung der Mittleren Einschlaf latenz während des MSLT in Minuten im Gesamtkollektiv, im Kollektiv der FM bzw. der SM in absoluter Darstellung.

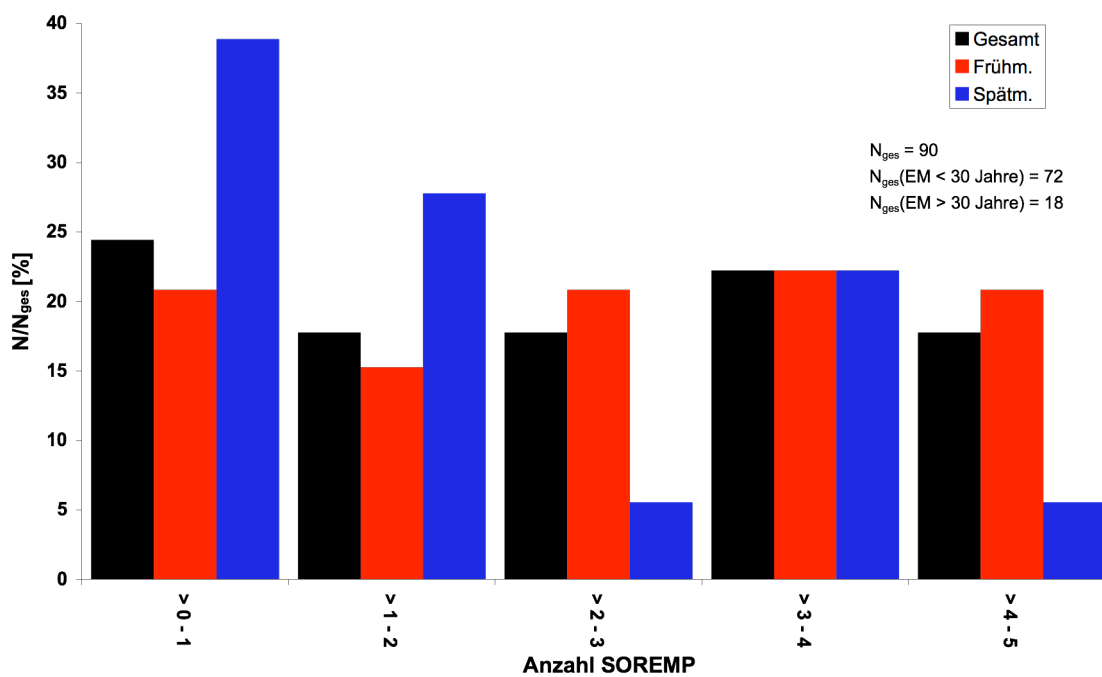


Abbildung 9-4: Verteilung der Anzahl der SOREMP während des MSLT im Gesamtkollektiv, im Kollektiv der FM bzw. der SM in relativer Darstellung.

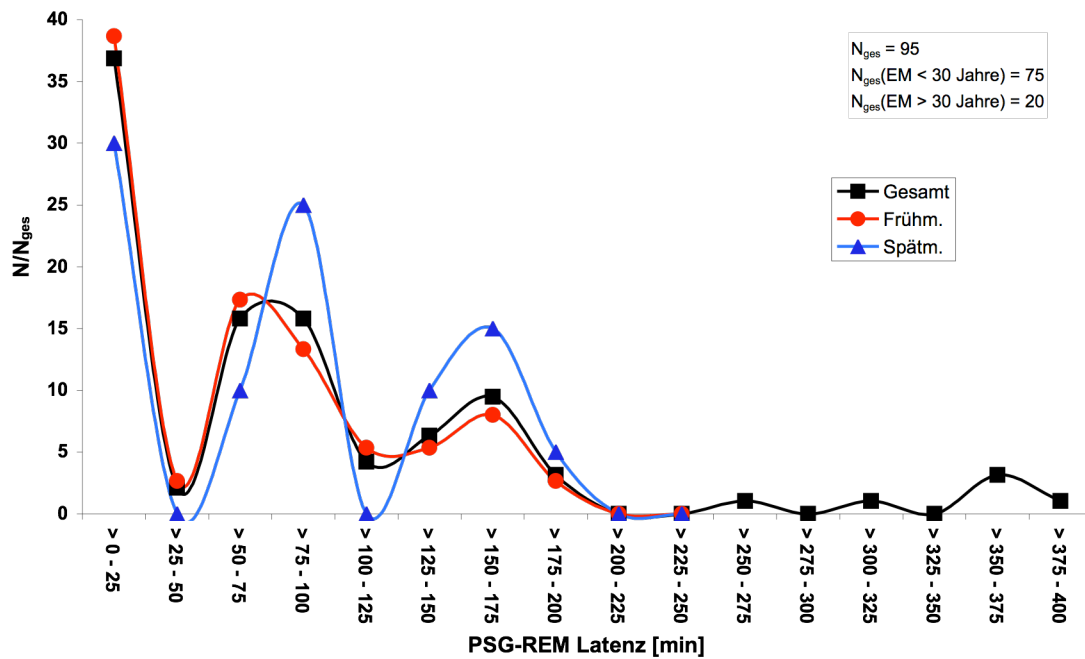


Abbildung 9-5: Verteilung der REM-Latenz während der Polysomnographie in Minuten im Gesamtkollektiv, im Kollektiv der FM bzw. der SM in relativer Darstellung.

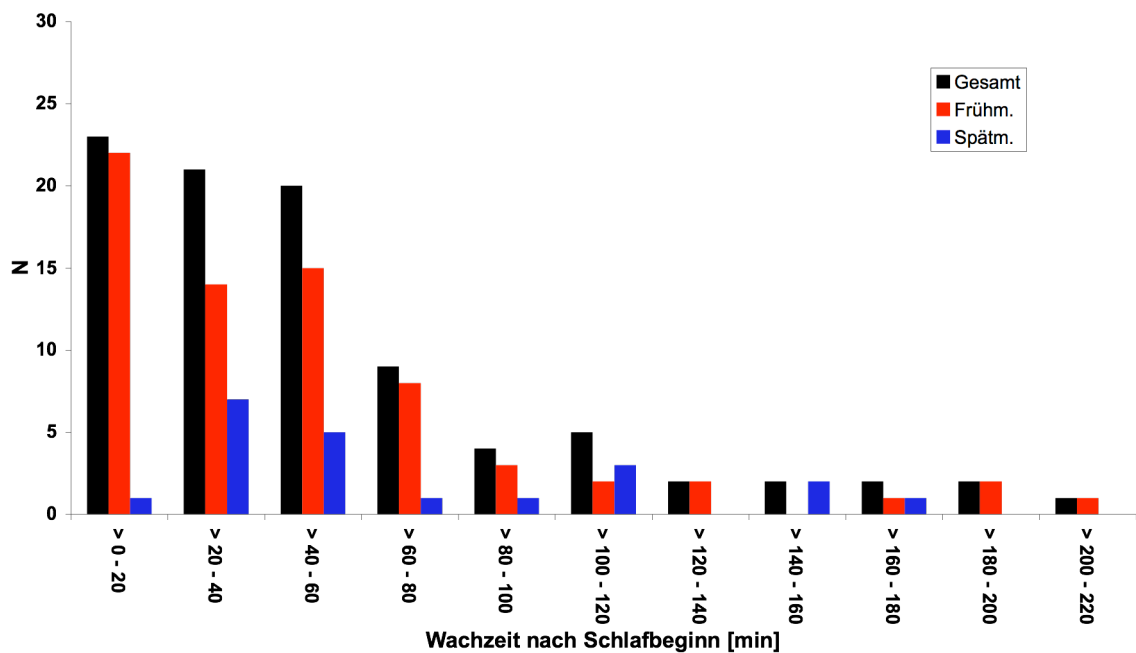


Abbildung 9-6: Verteilung der Dauer des polysomnographischen Parameters Wachzeit nach Schlafbeginn in Minuten im Gesamtkollektiv, im Kollektiv der FM bzw. der SM in absoluter Darstellung.

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Marburg:

Arnold	Gudermann	Löfler
Aumüller	Hadji	Lohoff
Bach	Happle	Maier
Barth	Hartmann	Maisch
Bartsch	Hasilik	Mayer
Basler	Havemann	Mennel
Bauer	Hellinger	Moll
Baum	Hertl	Moosdorf
Bayer	Hesse	Mueller
Becker	Hofmann	Müller
Behr	Hoyer	Mutters
Berger	Jacob	Neumüller
Berthold	Jaques	Ocker
Bien	Jones	Oertel
Cetin	Jungclas	Peter
Christiansen	Kann	Petzold
Czubayko	Kern	Ploch
Daut	Kleine	Rehder
Donner-Banzhoff	Klenk	Reinartz
Duda	Klingmüller	Remschmidt
Eberhart	Klose	Renz
Eilers	Köhler	Richter
Eivazi	Konrad	Rose
Elsässer	Koolman	Rosenow
Feiber	Krause	Rothmund
Feuser	Krieg	Rump
Fuchs-Winkelmann	Kroll	Sahmland
Gaus	Kuhlmann	Schäfer
Görg	Kuni	Schmidt
Gotzen	Lammel	Schneider
Griss	Lang	Schneyer
Grosse	Lankat-Buttgereit	Schulte-Körne
Grzeschik	Lill	Schwarz

Seitz	Teymoortash	Walther
Simon	Vedder	Weihe
Steiniger	Vogelmaier	Weihe
Stiewe	Vohland	Werner
Straßmann	Voigt	Westermann
Strauch	Wagner	Wulf
Suske	Waldegger	

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Straßburg:

Marescaux

Nisand

Simon

(Bitte bei der Anamnese ausfüllen)

heutiges Datum

Tragen Sie in der folgenden Tabelle die aktuelle Medikation des Patienten / der Patientin vollständig ein.

[illegible]

Medikamente, die in der Vergangenheit eingenommen wurden

Schlafmittel: Wurden in der Vergangenheit über einen längeren Zeitraum (mind. 1 Monat) regelmäßig Schlafmittel eingenommen?

☐ Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt

Wenn Ja:

Bitte geben Sie Beginn, Länge, Dosierung und Art der Medikation vollständig an.

Alter bei Beginn	Einnahmezeitraum	Dosis	Medikament

Stimulanzien: Wurden in der Vergangenheit über einen längeren Zeitraum (mind. 1 Monat) regelmäßig Stimulanzien eingenommen?

☐ Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt

Wenn Ja:

Bitte geben Sie Beginn, Länge, Dosierung und Art der Medikation vollständig an.

Alter bei Beginn	Einnahmezeitraum	Dosis	Medikament

Psychopharmaka: Wurden in der Vergangenheit über einen längeren Zeitraum (mind. 1 Monat) regelmäßig Psychopharmaka eingenommen?

☐ Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt

Wenn Ja:

Bitte geben Sie Beginn, Länge, Dosierung und Art der Medikation vollständig an.

Alter bei Beginn	Einnahmezeitraum	Dosis	Medikament

Familiäres Auftreten von Narkolepsie und/oder Tagesschläfrigkeit

Narkolepsie

Ist bei Angehörigen ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) eine Narkolepsie bekannt?
Ist diese diagnostiziert worden oder besteht nur die Vermutung oder ein Verdacht auf Narkolepsie?

- ☐ **Ja**
☐ **Nein**
☐ **Unbekannt**

Wenn Ja:

Verwandschaftsverhältnis	Diagnose Narkolepsie? Bemerkungen
	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt
	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt

Tagesschläfrigkeit / Einschlafneigung

Besteht bei den Angehörigen ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) eine übermäßige Tagesschläfrigkeit bzw. eine erhöhte oder auffällige Einschlafneigung am Tage?

- ☐ **Ja**
☐ **Nein**
☐ **Unbekannt**

Wenn Ja:

Geben Sie bitte Verwandschaftsverhältnis und Ausprägung an.

Kreuzen Sie bitte die entsprechende Zahl an: 0 = überhaupt nicht
 1 = geringfügig
 2 = etwas
 3 = deutlich
 4 = stark

Verwandschaftsverhältnis	Ausprägung der Tagesschläfrigkeit / Einschlafneigung
	① ① ② ③ ④
	① ① ② ③ ④
	① ① ② ③ ④
	① ① ② ③ ④

Komorbidität

Bitte erheben Sie in der folgenden Tabelle für alle Erkrankungen, ob sie jemals aufgetreten sind. Unterscheiden Sie immer zwischen *nicht aufgetreten* („Nein“) und „Unbekannt“. Füllen Sie die restlichen Felder bitte vollständig aus, wenn die Erkrankung aufgetreten ist.

Erkrankung	Auftreten	Wenn aufgetreten:		
		Alter bei erstem Auftreten	Dauer/Häufig- keit des Auftretens	Behandlung j/n, Art
<u>Schlafstörungen</u>				
Alpträume	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____
Sprechen im Schlaf	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____
Verhaltensstörung im REM-Schlaf	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____
SBAS / OSAS	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____
PLMD	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____
Schlafwandeln	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____
Bruxismus	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____
Pavor Nocturnus	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____

Schlaftrunkenheit	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____
Enuresis Nocturna	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____
Restless Legs Syndrom	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____

<u>Internistische Erkrankungen</u>				
Adipositas	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____
Herzrhythmusstörung	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____
Hypertonie	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____
Diabetes	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____
Hyperthyreose	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____
Hypothyreose	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____
Asthma/Bronchitis	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____

<u>Neurologische Erkrankungen</u>				
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____
Epilepsie	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____
Hyperkinetisches Syndrom	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____
Fibromyalgie	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____

<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>				
Depression	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____
Psychose/Angststörung	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Unbekannt	_____ Jahre	_____	<input type="checkbox"/> behandelt wie? _____

Hinweise zur Checkliste

Die Checkliste ist Teil eines explorativen Erfassungssystems zur Narkolepsie. Sie enthält Angaben, die mit Hilfe des „Fragebogens zur Narkolepsie“ allein nicht valide erhoben werden können.

Bitte füllen Sie die Checklisten vollständig und leserlich aus. Übergehen oder streichen Sie bitte keine Frage, auch wenn sie unzutreffend ist, und differenzieren Sie zwischen „Nein“ und „Unbekannt“.

Angaben zur Medikation:

Da die Medikation in aller Regel retrospektiv nicht lückenlos erhoben werden kann, beschränken wir uns hier auf

- die genaue Erhebung der aktuellen Medikation und
- eine pauschale Erhebung Narkolepsie-relevanter Medikamente (Schlafmittel, Stimulanzien, Psychopharmaka) in der Vergangenheit.

Der Patient wurde im Anschreiben aufgefordert, die Medikamentenpackungen aller Medikamente, die er zur Zeit nimmt, zur stationären Aufnahme mitzubringen bzw. eine Liste bereitzuhalten.

Angaben zur Komorbidität:

Beachten Sie bitte, daß es zur Bewertung der Angaben erforderlich ist, daß zwischen einem signifikanten „Nein“ einerseits und „Unbekannt“ (nicht angegeben oder nicht erfragt) andererseits unterschieden werden kann.

Fragebogen zur Narkolepsie

Fragebogen zur

Erhebung des Krankheitsverlaufs und der psychosozialen Folgen bei

Narkolepsie

Sehr geehrte Dame,
Sehr geehrter Herr,

Wir haben Ihnen diesen Fragebogen zugesendet, weil Sie in Kürze in unsere Klinik zur Abklärung oder Kontrolle Ihrer Erkrankung aufgenommen werden. Über den Fragebogen können wir eine Vielzahl Ihrer Angaben schon im Vorfeld Ihres Aufenthalts berücksichtigen.

Der vorliegende Fragebogen wurde speziell für Patienten mit einer Narkolepsie entwickelt. Da die Narkolepsie selten ist, sind viele Aspekte der Erkrankung heute noch unbekannt. Insbesondere sind die sozialen Auswirkungen der Erkrankung in Deutschland wenig untersucht. Mit Hilfe dieses Fragebogens möchten wir wichtige Kenndaten der Erkrankung auf einheitliche Weise erfassen, um eine wissenschaftliche Auswertung zu ermöglichen. Der Fragebogen enthält daher auch Fragen zu Ihrer privaten, sozialen und beruflichen Situation.

Ihr Einverständnis vorausgesetzt, werden wir Ihre Daten elektronisch erfassen und später in anonymisierter Form - also ohne die Angaben, die Ihre Person kenntlich machen (Name, Adresse, Geburtsdatum, Telefonnummer, Aufnahmedatum usw.) - zentral speichern. Wir werden Sie bei Ihrer Aufnahme noch weiter informieren und Sie um Ihr schriftliches Einverständnis bitten.

Vor den Antworten befindet sich ein Kästchen: Bitte kreuzen Sie das Kästchen vor der Antwort an, die am besten zutrifft :

- ☒ zutreffende Antwort
☐ nicht zutreffende Antwort

Fragen, die mehr als eine Antwortmöglichkeit zulassen, sind besonders gekennzeichnet. Der Hinweis „Mehrfachnennungen erlaubt“ zeigt an, daß bei der Frage mehrere Antworten angekreuzt werden können :

- ☒ 1 zutreffende Antwort
☐ nicht zutreffende Antwort
☒ 2 zutreffende Antwort

Bei mehreren Fragen werden Sie gebeten, Ihre Antwort in einer Skala von 0 bis 4 einzuordnen. Bitte kreuzen Sie dann den Wert an, der Ihrer Meinung nach zutrifft. Würde z.B. bei der folgenden Frage die Antwort „häufig“ Ihre Situation am besten beschreiben, dann kreuzen Sie den Kreis mit der 3 im vorgesehenen Antwortfeld an:

Vermeiden Sie monotone Situationen, in denen Sie erfahrungsgemäß leicht einschlafen?
Kreuzen Sie bitte die entsprechende Zahl an:

- 0 = überhaupt nicht
1 = wenig
2 = teilweise
3 = häufig
4 = immer

① ① ② ☒ ④

Bitte füllen Sie den Fragebogen vollständig und sorgfältig aus. Nur so können die enthaltenen Informationen ausgewertet werden

Wir danken Ihnen für Ihre Mitarbeit.

Persönliche Daten

1. Name: _____
Nachname Vorname Geburtsname

2. Geburtsdatum: _____ 3. Heutiges Datum: _____

4. Adresse: _____
Straße PLZ Ort

5. Telefon: _____
privat geschäftlich

6. Geschlecht: ☐ männlich
☐ weiblich

7. Körpergröße: _____ cm

8. Körpergewicht: _____ kg

9. Familienstand: ☐ ledig
☐ verheiratet
☐ in eheähnlichem Verhältnis lebend
☐ geschieden
☐ verwitwet

I. Sozialstatus**10. Leben Sie allein?**☐ Ja ☐ Nein**11. Wieviele Kinder haben Sie?**

12. Geben Sie bitte Ihren Schulabschluß an:

- ☐ ohne
- ☐ Hauptschule
- ☐ mittlere Reife
- ☐ Realschulabschluß
- ☐ Fachhochschulreife
- ☐ Abitur

13. Welche Berufsausbildung haben Sie?

(Mehrfachnennungen möglich)

- ☐ keine
- ☐ Lehre
- ☐ Fachschule
- ☐ Meister
- ☐ Fachhochschule
- ☐ Universität

Andere / weitere Ausbildung:

14. Erlernter Beruf:

15. Aktuell ausgeübte Tätigkeit:

16. Längste ausgeübte Berufstätigkeit:

17. Haben Sie eine Fahrerlaubnis?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

Wenn ja,

17a. Welche Klasse(n)?

17b. Wie alt waren Sie, als Sie die erste Fahrerlaubnis erworben haben?

_____ Jahre

17c. Wie hoch ist Ihre Fahrleistung im Jahr?

(Geben Sie den Wert aus Ihrem Kfz.-Versicherungsvertrag an.)

_____ km / Jahr

Narkolepsie-Fragebogen

4

18. Haben Sie einen Schwerbehindertenausweis?

- ☐ Ja
☐ Nein

Wenn ja,

Welcher Grad der Behinderung ist eingetragen? _____ %

19. Wurde bei Ihnen eine Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) festgestellt?

- ☐ Ja
☐ Nein

Wenn ja,

19a. Grad der MdE: _____ %

19b. Wie alt waren Sie, als bei Ihnen eine MdE festgestellt wurde?

_____ Jahre

20. Sind Sie berentet?

- ☐ Ja
☐ Nein

Wenn ja,

In welchem Alter sind Sie berentet worden? _____ Jahre

II. Diagnostik

21. Wurde bei Ihnen in der Vergangenheit die Krankheit Narkolepsie diagnostiziert?

- ☐ Ja
☐ Nein

Wenn Ja,

Wie alt waren Sie, als die Narkolepsie erstmals diagnostiziert wurde?

_____ Jahre

22. Wurde bei Ihnen in der Vergangenheit ein Verdacht auf Narkolepsie geäußert?

- ☐ Ja
☐ Nein

Wenn Ja,

Wie alt waren Sie, als erstmals ein Verdacht auf Narkolepsie geäußert wurde?

_____ Jahre

23. Hat ein Arzt bei Ihnen in der Vergangenheit andere Schlafstörungen diagnostiziert?

- ☐ Ja
☐ Nein

Wenn Ja,

Welche?

Wurden sie behandelt? ☐ Ja ☐ Nein

24. Ist bei einem Familienangehörigen eine Narkolepsie aufgetreten?

- ☐ Ja
☐ Nein

Wenn Ja,

Geben Sie bitte das Verwandtschaftsverhältnis an:

25. Nennen Sie bitte andere Erkrankungen oder medizinische Probleme (außer Schlafstörungen), die bei Ihnen festgestellt wurden.

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____

III. Bisherige Untersuchungen

26. Sind sie jemals in einem Krankenhaus wegen Ihrer Narkolepsie untersucht worden?

- ☐ Ja
☐ Nein

Wenn ja,

26a. In welchem Jahr sind Sie untersucht worden?

Falls Sie mehrmals untersucht wurden, geben Sie bitte das Jahr der letzten Untersuchung an: _____

26b. In welchem Krankenhaus sind Sie untersucht worden?

26c. Welche der folgenden Untersuchungen wurden durchgeführt?

Falls Sie sich nicht sicher sind, kreuzen Sie „Unbekannt“ an.

- | | | | |
|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Polysomnographie mit Hirnstrommessung | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Unbekannt |
| Blutentnahme zur HLA-Typisierung | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Unbekannt |
| Entnahme von Nervenwasser | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Unbekannt |

IV. Symptome

27. Haben Sie zur Zeit oder hatten Sie früher Schwierigkeiten, tagsüber wach zu bleiben (Tagesschläfrigkeit)?

- ☐ Ja
☐ Nein

Wenn ja,

27a. Wie alt waren Sie ungefähr, als Ihre Tagesschläfrigkeit erstmals auf trat?

_____ Jahre

27b. Wie hat Ihre Tagesschläfrigkeit begonnen?

- ☐ schleichend
☐ plötzlich
☐ phasenweise

27c. Wie alt waren Sie, als Ihre Tagesschläfrigkeit am stärksten war? _____ Jahre

27d. Sind Sie jetzt tagsüber noch schläfrig? ☐ Ja ☐ Nein

Falls nein,

Wie alt waren Sie, als Ihre Tagesschläfrigkeit aufgehört hat? _____ Jahre

27e. Wurde Ihre Tagesschläfrigkeit behandelt?

- ☐ Ja
☐ Nein
☐ Unbekannt

Wenn ja,

- ab welchen Alter? _____ Jahre

- auf welche Art?

- ☐ medikamentös

Geben Sie bitte ggf. die Medikamente an:

- ☐ andere Behandlungsform (z.B. Psychotherapie, Homöopathie, Akupunktur usw.)

Geben Sie bitte ggf. die Behandlungsformen an:

- hat die Behandlung geholfen? ☐ Ja ☐ Nein

27f. Fühlen Sie sich in Ihrem Leben durch die Tagesschläfrigkeit eingeschränkt?

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um die Einschränkung aufgrund der Tagesschläfrigkeit einzuschätzen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = keinerlei Einschränkung
1 = geringfügige Einschränkung
2 = deutliche Einschränkung
3 = starke Einschränkung
4 = sehr starke Einschränkung

Grad der Einschränkung:

① ② ③ ④

27g. Wie wirken sich die Einschränkungen aufgrund der Tagesschläfrigkeit auf die verschiedenen Lebensbereiche aus?

Kreuzen Sie bitte die entsprechende Zahl an:

- 0 = keinerlei Auswirkungen
- 1 = geringfügige Auswirkungen
- 2 = deutliche Auswirkungen
- 3 = starke Auswirkungen
- 4 = sehr starke Auswirkungen

Lebensbereich	Grad der Auswirkungen der Tagesschläfrigkeit auf den Lebensbereich
Familie	① ② ③ ④
Freizeit	① ② ③ ④
Ausbildung und Berufsleben	① ② ③ ④
Autofahren	① ② ③ ④

28. Ist es in letzter Zeit oder früher vorgekommen, daß sie in alltäglichen Lebenssituationen ungewollt eingeschlafen sind (Einschlafattacken) ?

- ☐ Ja
☐ Nein

Wenn ja,

28a. Wie alt waren Sie, als die Einschlafattacken erstmals auf traten? _____ Jahre

28b. Wie alt waren Sie, als die Einschlafattacken am häufigsten waren? _____ Jahre

28c. Wie häufig traten die Einschlafattacken zu diesem Zeitpunkt (als sie am häufigsten waren) auf ?

- ☐ ein- oder mehrmals pro Tag
- ☐ mehrere Male pro Woche
- ☐ etwa einmal pro Woche
- ☐ etwa einmal pro Monat
- ☐ etwa einmal pro Jahr

28d. Haben Sie in letzter Zeit noch Einschlafattacken gehabt?

- ☐ Ja
☐ Ja, aber weniger
☐ Nein

Falls nein,

Wie alt waren Sie, als die Einschlafattacken aufgehört haben?

_____ Jahre

28e. Wurden Ihre Einschlafattacken behandelt?

- ☐ Ja
☐ Nein
☐ Unbekannt

Wenn ja,

- ab welchen Alter?

_____ Jahre

- auf welche Art?

- ☐ medikamentös

Geben Sie bitte ggf. die Medikamente an:

- ☐ andere Behandlungsform

Geben Sie bitte ggf. die Behandlungsformen an:

- hat die Behandlung geholfen? ☐ Ja ☐ Nein

28f. Fühlen Sie sich in Ihrem Leben durch die Einschlafattacken eingeschränkt?

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um die Einschränkung aufgrund der Einschlafattacken einzuschätzen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = keinerlei Einschränkung
- 1 = geringfügige Einschränkung
- 2 = deutliche Einschränkung
- 3 = starke Einschränkung
- 4 = sehr starke Einschränkung

Grad der Einschränkung:	① ② ③ ④
-------------------------	---------

28g. Wie wirken sich die Einschränkungen aufgrund der Einschlafattacken auf die verschiedenen Lebensbereiche aus?

Kreuzen Sie bitte die entsprechende Zahl an:

- 0 = keinerlei Auswirkungen
- 1 = geringfügige Auswirkungen
- 2 = deutliche Auswirkungen
- 3 = starke Auswirkungen
- 4 = sehr starke Auswirkungen

Lebensbereich	Grad der Auswirkungen der Einschlafattacken auf den Lebensbereich
Familie	① ② ③ ④
Freizeit	① ② ③ ④
Ausbildung und Berufsleben	① ② ③ ④
Autofahren	① ② ③ ④

29. Haben Sie zur Zeit oder hatten Sie früher in gefühlsbetonten Situationen (Freude, Aufregung, Verärgerung, Überraschung, Verlegenheit, Schreck, Anspannung) jemals eine plötzlich auftretende Muskelschwäche (Kataplexie)?

- ☐ Ja
☐ Nein

Wenn ja,

29a. Wie alt waren Sie, als erstmals eine solche Muskelschwäche aufgetreten ist?

_____ Jahre

29b. Welche Körperregionen sind bei der Muskelschwäche betroffen?

(Mehrfachnennungen möglich)

- ☐ Beine / Knie wenn zutreffend, ☐ einseitig ☐ beidseitig
- ☐ Unterkiefer (herabsinken)
- ☐ Kopf (herabsinken)
- ☐ Schultern
- ☐ Arme wenn zutreffend, ☐ einseitig ☐ beidseitig
- ☐ Hände (Gegenstände fallen lassen)
- ☐ Mund (Sprache verwaschen)
- ☐ Ganzer Körper
- ☐ Andere: _____

29c. Wie alt waren Sie, als die Episoden der Muskelschwäche am häufigsten waren?

_____ Jahre

29d. Wie häufig traten die Muskelschwäche-Episoden zu diesem Zeitpunkt (als sie am häufigsten waren) auf ?

- ☐ ein- oder mehrmals pro Tag
- ☐ mehrere Male pro Woche
- ☐ etwa einmal pro Woche
- ☐ etwa einmal pro Monat
- ☐ etwa einmal pro Jahr

29e. Wie lange dauerte eine solche Episode der Muskelschwäche?

- mindestens _____ Minuten

- durchschnittlich _____ Minuten

- längstens _____ Minuten

29f. Sind bei Ihnen in letzter Zeit noch Episoden der Muskelschwäche aufgetreten?

- ☐ Ja
- ☐ Ja, aber weniger
- ☐ Nein

Falls nein,

Wie alt waren Sie, als die Episoden der Muskelschwäche aufgehört haben?

_____ Jahre

29g. Wurde die Muskelschwäche behandelt?

- ☐ Ja
☐ Nein
☐ Unbekannt

Wenn ja,

- **ab welchen Alter?** _____ Jahre

- **auf welche Art?**

- ☐ medikamentös

Geben Sie bitte ggf. die Medikamente an:

- ☐ andere Behandlungsform

Geben Sie bitte ggf. die Behandlungsformen an:

- **hat die Behandlung geholfen?** ☐ Ja ☐ Nein

29h. Fühlen Sie sich in Ihrem Leben durch die Muskelschwäche eingeschränkt?

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um die Einschränkung aufgrund der Muskelschwäche einzuschätzen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = keinerlei Einschränkung
1 = geringfügige Einschränkung
2 = deutliche Einschränkung
3 = starke Einschränkung
4 = sehr starke Einschränkung

Grad der Einschränkung:

① ② ③ ④

29i. Wie wirken sich die Einschränkungen aufgrund der Muskelschwäche auf die verschiedenen Lebensbereiche aus?

Kreuzen Sie bitte die entsprechende Zahl an:

- 0 = keinerlei Auswirkungen
- 1 = geringfügige Auswirkungen
- 2 = deutliche Auswirkungen
- 3 = starke Auswirkungen
- 4 = sehr starke Auswirkungen

Lebensbereich	Grad der Auswirkungen der Muskelschwäche auf den Lebensbereich
Familie	① ② ③ ④
Freizeit	① ② ③ ④
Ausbildung und Berufsleben	① ② ③ ④
Autofahren	① ② ③ ④

30. Wie viele Stunden schlafen Sie an einem gewöhnlichen Werktag oder Wochentag (Wochenende ausgenommen) ?

_____ Stunden

31. Ist das für Sie ausreichend?

☐ Ja

☐ Nein

32. Wie viele Stunden schlafen Sie gewöhnlich am Wochenende?

_____ Stunden

33. Ist das für Sie ausreichend?

☐ Ja

☐ Nein

34. Nehmen Sie Schlafmittel?

☐ Ja, seit _____ Jahren

☐ Nicht mehr

☐ Nein

35. Haben Sie zur Zeit oder hatten Sie früher nennenswerte Schlafstörungen?

- ☐ Ja
☐ Nein

Wenn ja,

35a. Wie alt waren Sie, als Ihre Schlafstörungen erstmals auftraten? _____ Jahre

35b. Wie haben Ihre Schlafstörungen begonnen?

- ☐ schleichend
☐ plötzlich
☐ phasenweise

35c. Wie alt waren Sie, als Ihre Schlafstörungen am stärksten waren? _____ Jahre

35d. Welcher Art waren Ihre Schlafstörungen zu dem Zeitpunkt, als sie am stärksten waren?

(Mehrfachnennungen möglich)

- ☐ Einschlafschwierigkeiten
☐ Häufiges nächtliches Erwachen
☐ Lange Wachliegezeiten
☐ Frühmorgendliches Erwachen

☐ Andere: _____

35e. Haben Sie jetzt noch Schlafstörungen?

- ☐ Ja
☐ Ja, aber weniger
☐ Nein

Falls nein,

Wie alt waren Sie, als Ihre Schlafstörungen aufgehört haben? _____ Jahre

35f. Wurden Ihre Schlafstörungen behandelt?

- ☐ Ja
☐ Nein
☐ Unbekannt

Wenn ja,

- ab welchen Alter? _____ Jahre

- auf welche Art?

- ☐ medikamentös

Geben Sie bitte ggf. die Medikamente an:

- ☐ andere Behandlungsform

Geben Sie bitte ggf. die Behandlungsformen an:

- hat die Behandlung geholfen? ☐ Ja ☐ Nein

35g. Fühlen Sie sich in Ihrem Leben durch die Schlafstörungen eingeschränkt?

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um die Einschränkung aufgrund der Schlafstörungen einzuschätzen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = keinerlei Einschränkung
1 = geringfügige Einschränkung
2 = deutliche Einschränkung
3 = starke Einschränkung
4 = sehr starke Einschränkung

Grad der Einschränkung:	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4
-------------------------	---

35h. Wie wirken sich die Einschränkungen aufgrund der Schlafstörungen auf die verschiedenen Lebensbereiche aus?

Kreuzen Sie bitte die entsprechende Zahl an:

- 0 = keinerlei Auswirkungen
- 1 = geringfügige Auswirkungen
- 2 = deutliche Auswirkungen
- 3 = starke Auswirkungen
- 4 = sehr starke Auswirkungen

Lebensbereich	Grad der Auswirkungen der Schlafstörungen auf den Lebensbereich
Familie	① ② ③ ④
Freizeit	① ② ③ ④
Ausbildung und Berufsleben	① ② ③ ④
Autofahren	① ② ③ ④

36. Haben Sie zur Zeit oder hatten Sie früher Sinnestäuschungen, bei denen Sie nicht vorhandene Menschen, Tiere, Dinge oder beängstigende Szenen erlebt haben?

- ☐ Ja
☐ Nein

Wenn ja,

36a. Unter welchen Umständen traten solche Sinnestäuschungen auf?
(Mehrfachnennungen möglich)

- ☐ beim abendlichen Einschlafen
- ☐ beim morgendlichen Aufwachen
- ☐ beim Aufwachen während der Nacht
- ☐ bei einem Nickerchen
- ☐ in Phasen, in denen Sie sich schläfrig fühlen
- ☐ wenn Sie eine Phase der Muskelschwäche haben

36b. Wie alt waren Sie, als Sinnestäuschungen erstmals bei Ihnen aufgetreten sind?

_____ Jahre

36c. Wie alt waren Sie, als die Sinnestäuschungen am häufigsten waren?

_____ Jahre

36d. Wie häufig traten die Sinnestäuschungen zu diesem Zeitpunkt (als sie am häufigsten waren) auf ?

- ☐ ein- oder mehrmals pro Tag
- ☐ mehrere Male pro Woche
- ☐ etwa einmal pro Woche
- ☐ etwa einmal pro Monat
- ☐ etwa einmal pro Jahr

36e. Sind die Sinnestäuschungen für Sie beängstigend? ☐ Ja ☐ Nein

36f. Haben Sie in letzter Zeit noch Sinnestäuschungen gehabt?

- ☐ Ja
- ☐ Ja, aber weniger
- ☐ Nein

Falls nein,

Wie alt waren Sie, als die Sinnestäuschungen aufgehört haben?

_____ Jahre

36g. Wurden Ihre Sinnestäuschungen behandelt?

- ☐ Ja
- ☐ Nein
- ☐ Unbekannt

Wenn ja,

- ab welchen Alter? _____ Jahre

- auf welche Art?

- ☐ medikamentös

Geben Sie bitte ggf. die Medikamente an:

- ☐ andere Behandlungsform

Geben Sie bitte ggf. die Behandlungsformen an:

- hat die Behandlung geholfen? ☐ Ja ☐ Nein

36h. Fühlen Sie sich in Ihrem Leben durch die Sinnestäuschungen eingeschränkt?

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um die Einschränkung aufgrund der Sinnestäuschungen einzuschätzen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = keinerlei Einschränkung
- 1 = geringfügige Einschränkung
- 2 = deutliche Einschränkung
- 3 = starke Einschränkung
- 4 = sehr starke Einschränkung

Grad der Einschränkung:	① ② ③ ④
-------------------------	---------

36i. Wie wirken sich die Einschränkungen aufgrund der Sinnestäuschungen auf die verschiedenen Lebensbereiche aus?

Kreuzen Sie bitte die entsprechende Zahl an:

- 0 = keinerlei Auswirkungen
- 1 = geringfügige Auswirkungen
- 2 = deutliche Auswirkungen
- 3 = starke Auswirkungen
- 4 = sehr starke Auswirkungen

Lebensbereich	Grad der Auswirkungen der Sinnestäuschungen auf den Lebensbereich
Familie	① ② ③ ④
Freizeit	① ② ③ ④
Ausbildung und Berufsleben	① ② ③ ④
Autofahren	① ② ③ ④

37. Ist es in der letzten Zeit oder früher jemals vorgekommen, daß Sie während des Einschlafens oder Aufwachens wie gelähmt waren und sich nicht bewegen konnten?

- ☐ Ja
☐ Nein

Wenn ja,

37a. Unter welchen Umständen traten solche Lähmungsereignisse auf?
(Mehrfachnennungen möglich)

- ☐ beim Einschlafen
☐ beim Aufwachen
☐ beim Aufwachen während der Nacht
☐ bei einem Nickerchen

37b. Wie alt waren Sie, als schlafbezogene Lähmungsereignisse erstmals bei Ihnen aufgetreten sind?

_____ Jahre

37c. Wie alt waren Sie, als die Lähmungsereignisse am häufigsten waren?

_____ Jahre

37d. Wie häufig traten die Lähmungsereignisse zu diesem Zeitpunkt (als sie am häufigsten waren) auf ?

- ☐ ein- oder mehrmals pro Tag
☐ mehrere Male pro Woche
☐ etwa einmal pro Woche
☐ etwa einmal pro Monat
☐ etwa einmal pro Jahr

37e. Sind die Lähmungsereignisse für Sie beängstigend?

- ☐ Ja ☐ Nein

Narkolepsie-Fragebogen

21

37f. Haben Sie in letzter Zeit noch solche Lähmungen erlebt?

- ☐ Ja
☐ Ja, aber weniger
☐ Nein

Falls nein,
Wie alt waren Sie, als die Lähmungsereignisse aufgehört haben?

_____ Jahre

37g. Wurden die Lähmungsereignisse behandelt?

- ☐ Ja
☐ Nein
☐ Unbekannt

Wenn ja,

- ab welchen Alter? _____ Jahre

- auf welche Art?

- ☐ medikamentös

Geben Sie bitte ggf. die Medikamente an:

- ☐ andere Behandlungsform

Geben Sie bitte ggf. die Behandlungsformen an:

- hat die Behandlung geholfen? ☐ Ja ☐ Nein

37h. Fühlen Sie sich in Ihrem Leben durch die Lähmungsereignisse eingeschränkt?

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um die Einschränkung aufgrund der Lähmungsereignisse einzuschätzen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = keinerlei Einschränkung
- 1 = geringfügige Einschränkung
- 2 = deutliche Einschränkung
- 3 = starke Einschränkung
- 4 = sehr starke Einschränkung

Grad der Einschränkung:	① ② ③ ④
-------------------------	---------

37i. Wie wirken sich die Einschränkungen aufgrund der Lähmungsereignisse auf die verschiedenen Lebensbereiche aus?

Kreuzen Sie bitte die entsprechende Zahl an:

- 0 = keinerlei Auswirkungen
- 1 = geringfügige Auswirkungen
- 2 = deutliche Auswirkungen
- 3 = starke Auswirkungen
- 4 = sehr starke Auswirkungen

Lebensbereich	Grad der Auswirkungen der Lähmungsereignisse auf den Lebensbereich
Familie	① ② ③ ④
Freizeit	① ② ③ ④
Ausbildung und Berufsleben	① ② ③ ④
Autofahren	① ② ③ ④

38. Ist es in der letzten Zeit oder früher zu Situationen gekommen, in denen bei Ihnen „Aussetzer“ (Handlungsautomatismen) aufgetreten sind?

Unter „Aussetzern“ versteht man das quasi-automatische Fortführen einer Handlung, meist im Zustand der Schläfrigkeit und ohne sich dessen bewußt zu sein. Beispiele aus dem Alltag sind häufiges Verlegen von Gegenständen oder wiederholtes Verpassen einer richtigen Abfahrt beim Autofahren. Typischerweise kann man sich später nicht mehr an die zugrundeliegende Situation erinnern.

- ☐ Ja
☐ Nein

Wenn ja,

38a. Unter welchen Umständen traten solche „Aussetzer“ auf?
(Mehrfachnennungen möglich)

- ☐ im Privatbereich / zuhause
☐ beim Autofahren
☐ in der Schule / im Studium / im Ausbildungsbereich
☐ in Arbeitsbereich

38b. Wie alt waren Sie, als „Aussetzer“ erstmals bei Ihnen aufgetreten sind ?

_____ Jahre

38c. Wie haben Ihre „Aussetzer“ begonnen?

- ☐ schleichend
☐ abrupt / plötzlich
☐ phasenweise

38d. Wie alt waren Sie, als die „Aussetzer“ am häufigsten auftraten?

_____ Jahre

38e. Wie häufig traten die Aussetzer zu diesem Zeitpunkt (als sie am häufigsten waren) auf ?

- ☐ ein- oder mehrmals pro Tag
☐ mehrere Male pro Woche
☐ etwa einmal pro Woche
☐ etwa einmal pro Monat
☐ etwa einmal pro Jahr

38f. Haben Sie in letzter Zeit noch solche Aussetzer gehabt?

- ☐ Ja
☐ Ja, aber weniger
☐ Nein

Falls nein,

Wie alt waren Sie, als die Lähmungsereignisse aufgehört haben?

_____ Jahre

38g. Wurden die „Aussetzer“ behandelt?

- ☐ Ja
☐ Nein
☐ Unbekannt

Wenn ja,

- ab welchen Alter?

_____ Jahre

- auf welche Art?

- ☐ medikamentös

Geben Sie bitte ggf. die Medikamente an:

- ☐ andere Behandlungsform

Geben Sie bitte ggf. die Behandlungsformen an:

- hat die Behandlung geholfen? ☐ Ja ☐ Nein

38h. Fühlen Sie sich in Ihrem Leben durch die „Aussetzer“ eingeschränkt?

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um die Einschränkung aufgrund der „Aussetzer“ einzuschätzen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = keinerlei Einschränkung
- 1 = geringfügige Einschränkung
- 2 = deutliche Einschränkung
- 3 = starke Einschränkung
- 4 = sehr starke Einschränkung

Grad der Einschränkung:	① ② ③ ④
-------------------------	---------

38i. Wie wirken sich die Einschränkungen aufgrund der „Aussetzer“ auf die verschiedenen Lebensbereiche aus?

Kreuzen Sie bitte die entsprechende Zahl an:

- 0 = keinerlei Auswirkungen
- 1 = geringfügige Auswirkungen
- 2 = deutliche Auswirkungen
- 3 = starke Auswirkungen
- 4 = sehr starke Auswirkungen

Lebensbereich	Grad der Auswirkungen der „Aussetzer“ auf den Lebensbereich
Familie	① ② ③ ④
Freizeit	① ② ③ ④
Ausbildung und Berufsleben	① ② ③ ④
Autofahren	① ② ③ ④

V. Bewältigungsstrategien

39. Versuchen Sie, die krankheitsbedingten Symptome durch Ihr Verhalten zu beeinflussen?

- ☐ Ja
☐ Nein

Wenn ja,

39a. Können Sie folgende Symptome aufgrund Ihres Verhaltens beeinflussen (abmildern oder unterdrücken)?

Kreuzen Sie bitte die entsprechende Zahl an:

- 0 = überhaupt nicht
 1 = geringfügig
 2 = etwas
 3 = deutlich
 4 = stark

Symptom	Möglichkeit zur Beeinflussung durch Ihr Verhalten
Tagesschläfrigkeit	① ② ③ ④
Einschlafattacken	① ② ③ ④
Muskelschwäche/Kataplexie	① ② ③ ④
Gestörter Nachtschlaf	① ② ③ ④
Sinnestäuschungen	① ② ③ ④
Schlafbezogene Lähmungsepisoden	① ② ③ ④
„Aussetzer“	① ② ③ ④

39b. Versuchen Sie, die benötigte Medikamentendosis durch Verhaltensmaßnahmen zu verringern?

- ☐ Ja
☐ Nein

Wenn Ja:

In welchem Maße verringern Sie Ihre Medikamentendosis aufgrund von Verhaltensmaßnahmen?

Kreuzen Sie bitte die entsprechende Zahl an:

- 0 = überhaupt nicht
1 = geringfügig
2 = etwas
3 = deutlich
4 = stark

Verringerung der Medikamentendosis:

① ② ③ ④

40. Fügen Sie gezielte Schlafepisoden (Nickerchen) in Ihren Tagesablauf ein, um anschließend ausgeruhter (leistungsfähiger oder wacher) zu sein?

- ☐ Ja
☐ Nein

Wenn ja,

40a. Fühlen Sie sich nach einem solchen Nickerchen ausgeruht?

Kreuzen Sie bitte die entsprechende Zahl an:

- 0 = überhaupt nicht
1 = wenig
2 = etwas
3 = deutlich
4 = vollständig

Erholung durch Nickerchen:

① ② ③ ④

41. Vermeiden Sie gefühlsbetonte Situationen, in denen es bei Ihnen erfahrungsgemäß zu Kataplexien kommen kann?

Kreuzen Sie bitte die entsprechende Zahl an:

- 0 = nie
- 1 = selten
- 2 = manchmal
- 3 = häufig
- 4 = immer

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4**42. Vermeiden Sie monotone Situationen, in denen Sie erfahrungsgemäß leicht einschlafen?**

Kreuzen Sie bitte die entsprechende Zahl an:

- 0 = nie
- 1 = selten
- 2 = manchmal
- 3 = häufig
- 4 = immer

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4**43. Vermeiden Sie soziale Aktivitäten, die für Sie problematisch sein können?**

Kreuzen Sie bitte die entsprechende Zahl an:

- 0 = nie
- 1 = selten
- 2 = manchmal
- 3 = häufig
- 4 = immer

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4**44. Sprechen Sie mit Freunden und Verwandten über Ihre Kataplexien?**

Kreuzen Sie bitte die entsprechende Zahl an:

- 0 = nie
- 1 = selten
- 2 = manchmal
- 3 = häufig
- 4 = immer

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

Narkolepsie-Fragebogen

29

45. Sprechen Sie mit Bekannten und Arbeitskollegen über Ihre Kataplexien?

Kreuzen Sie bitte die entsprechende Zahl an:

- 0 = nie
- 1 = selten
- 2 = manchmal
- 3 = häufig
- 4 = immer

①	②	③	④
---	---	---	---

VI. Umgang mit Medikamenten**46. Nehmen Sie zur Zeit Medikamente**

- ☐ Ja
- ☐ Nein

Wenn ja,

46a. Nehmen Sie Medikamente gegen Ihre Schläfrigkeit bzw. Einschlafneigung ein („Wachmacher“, „Muntermacher“, „Stimulanzen“)?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

Wenn Ja:

Nehmen Sie diese Medikamente (die Stimulanzen) eher regelmäßig oder eher nach Bedarf ein?

Bitte kreuzen Sie den zutreffenden Wert an.

- 0 = immer regelmäßige Einnahme
- 1 = vorwiegend regelmäßige Einnahme
- 2 = teils Einnahme nach Bedarf, teils regelmäßige Einnahme
- 3 = vorwiegend Einnahme nach Bedarf
- 4 = ausschließlich Einnahme nach Bedarf

①	②	③	④
---	---	---	---

Nehmen Sie diese Medikamente (die Stimulanzen) eher nach Abstimmung mit dem Arzt oder eher nach eigener Regie ein?

Bitte kreuzen Sie den zutreffenden Wert an.

- 0 = immer nach Abstimmung mit dem Arzt
- 1 = vorwiegend nach Abstimmung mit dem Arzt
- 2 = teils nach eigener Regie, teils nach Abstimmung mit dem Arzt
- 3 = vorwiegend in eigener Regie
- 4 = immer in eigener Regie

①	①	②	③	④
---	---	---	---	---

Wie beurteilen Sie die Auswirkungen dieser Medikamente (der Stimulanzen) auf Ihr Befinden?

Bitte kreuzen Sie den zutreffenden Wert an.

- 0 = ausschließlich positiv
- 1 = eher positiv
- 2 = neutral, keine Auswirkungen
- 3 = eher negativ
- 4 = ausschließlich negativ

①	①	②	③	④
---	---	---	---	---

46b. Nehmen Sie Medikamente gegen die Muskelschwäche/Kataplexie oder gegen Sinnestäuschungen ein (Antidepressiva)?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

Wenn Ja:

Nehmen Sie diese Medikamente (die Antidepressiva) eher regelmäßig oder eher nach Bedarf ein?

Bitte kreuzen Sie den zutreffenden Wert an.

- 0 = immer regelmäßige Einnahme
- 1 = vorwiegend regelmäßige Einnahme
- 2 = teils Einnahme nach Bedarf, teils regelmäßige Einnahme
- 3 = vorwiegend Einnahme nach Bedarf
- 4 = ausschließlich Einnahme nach Bedarf

①	①	②	③	④
---	---	---	---	---

Nehmen Sie diese Medikamente (die Antidepressiva) eher nach Abstimmung mit dem Arzt oder eher nach eigener Regie ein?

Bitte kreuzen Sie den zutreffenden Wert an.

- 0 = immer nach Abstimmung mit dem Arzt
- 1 = vorwiegend nach Abstimmung mit dem Arzt
- 2 = teils nach eigener Regie, teils nach Abstimmung mit dem Arzt
- 3 = vorwiegend in eigener Regie
- 4 = immer in eigener Regie

① ② ③ ④

Wie beurteilen Sie die Auswirkungen dieser Medikamente (der Antidepressiva) auf Ihr Befinden?

Bitte kreuzen Sie den zutreffenden Wert an.

- 0 = ausschließlich positiv
- 1 = eher positiv
- 2 = neutral, keine Auswirkungen
- 3 = eher negativ
- 4 = ausschließlich negativ

① ② ③ ④

VII. Folgen der Erkrankung

47. Hatten Sie jemals nennenswerte Probleme aufgrund der Tagesschläfrigkeit oder deren möglichen Folgen (z. B. Konzentrationsmangel, Motivationsverlust)?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

Wenn ja,

47a. Geben Sie bitte die Bereiche an, in denen es zu nennenswerten Problemen kam?
(Mehrfachnennungen möglich)

- ☐ Schule
- ☐ Ausbildung
- ☐ Studium
- ☐ Beruf
- ☐ Familie
- ☐ Freizeit

48. Haben Sie jemals eine Schulausbildung, die Berufsausbildung oder das Studium aufgrund der Tagesschläfrigkeit oder deren Folgen (Konzentrationsmangel, Motivationsverlust) abgebrochen?

- ☐ Ja
☐ Nein

Wenn ja, welche Ausbildung?

- ☐ Schule
☐ Berufsausbildung
☐ Studium

49. Hatte die Narkolepsie Folgen für ihr Berufsleben?

- ☐ Ja
☐ Nein

Wenn ja,
kreuzen Sie bitte für die folgenden Fragen den jeweils zutreffenden Wert an.

- 0 = überhaupt nicht
1 = wenig
2 = etwas
3 = deutlich
4 = stark

49a. Kam es zu Einbußen bei der beruflichen Leistungsfähigkeit?

① ② ③ ④

49b. Wurde Ihr beruflicher Aufstieg verhindert oder erheblich verzögert?

① ② ③ ④

49c. Kam es zu einer Reduzierung des Einkommens?

① ② ③ ④

49d. Haben Sie Angst, Ihre Arbeitsstelle zu verlieren?

① ② ③ ④

49e. Kam es bereits zu einem Stellenverlust ?

- ☐ Ja ☐ Nein

Narkolepsie-Fragebogen

33

49f. Kam es zu Schlafattacken im beruflichen Umfeld?

① ② ③ ④

49g. Sind Sie selbst oder Ihre Arbeitskollegen aufgrund der Symptome Ihrer Erkrankung im beruflichen Umfeld gefährdet worden?

① ② ③ ④

49h. Kam es zu Arbeitsunfällen?

☐ Ja

☐ Nein

50. Hatte die Erkrankung bzw. die erkrankungsbedingte Symptomatik Folgen für ihr Privatleben?

☐ Ja

☐ Nein

Wenn ja,

50a. Gab es Probleme in der Partnerschaft oder Eheprobleme?

☐ Ja

☐ Nein

50b. Kam es zu einer Scheidung bzw. Trennung vom Partner?

☐ Ja

☐ Nein

51. Hatte die Erkrankung Folgen für ihr Fahrverhalten?

☐ Ja

☐ Nein

Wenn ja,

51a. Vermeiden Sie längere Autofahrten?

☐ Ja

☐ Nein

51b. Fahren Sie möglichst in Begleitung?

☐ Ja

☐ Nein

51c. Haben Sie das Autofahren aufgegeben?

☐ Ja

☐ Nein

51d. Andere Folgen: _____

Narkolepsie-Fragebogen

34

51e. Kam es zu Unfällen aufgrund der Symptome? ☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja,

Welche Symptomatik war ausschlaggebend?
(Mehrfachnennungen möglich)

- ☐ Tagesschläfrigkeit
- ☐ Einschlafattacken
- ☐ Muskelschwäche/Kataplexie
- ☐ Andere: _____

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit

Dank

Zuerst danke ich Herrn Professor Mayer für die interessante Themenstellung, seine Offenheit gegenüber Ideen zur Ausgestaltung der vorliegenden Arbeit und die Möglichkeit eines flexiblen Arbeitsplatzes, die mir das Beginnen einer Promotionsarbeit überhaupt erst ermöglicht hat.

Herrn Doktor Kesper sei für die ausführliche Einführung in die Funktionsweise sowohl der Datenbank für Narkolepsie als auch des Programms für die statistische Auswertung des Datenmaterials gedankt. Herrn Ploch danke ich für die Durchführung der statistischen Tests.

Für die freundliche Hilfe und das angenehme Arbeitsklima danke ich dem Team des Schlafmedizinischen Zentrums der Hepata-Klinik.

Meinen Eltern danke ich für die Begleitung und Unterstützung jeglicher Art, die sie mir zukommen ließen. Andreas danke ich für den Rückhalt, die Kraft und die Liebe, die er mir geschenkt hat. Lea Mathilde und Hannah Louise danke ich für Freude, die ich täglich an ihnen habe.

